

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“Evolución clínica de los pacientes receptores de trasplante cardíaco del hospital
Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2007-2020”

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Especialidades Médicas para optar por el grado y título de
Especialista en Medicina Interna

Lachiner Saborío Morales

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2020

Dedicatoria

A Laura Fernández Rivera, que me vio ser estudiante de medicina, estudiar para entrar al sistema de estudios de posgrado en especialidades médicas, me alivió durante la residencia, celebrará conmigo su finalización y me acompañará en lo que venga por delante.

Agradecimientos

A la Doctora María del Rosario Espinoza Mora, que sin dudarlo me guio durante la elaboración de este trabajo.

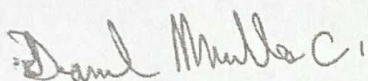
A la Licenciada Marietta Dailey, por brindarme la base de datos con que inicié la búsqueda de la información sobre los pacientes que comprende el estudio. Además, sin su trabajo es posible que muchos de los trasplantes de órgano sólido de donante cadavérico del Hospital Doctor Rafael Ángel Calderón Guardia no se hubiesen realizado.

Hoja de aprobación

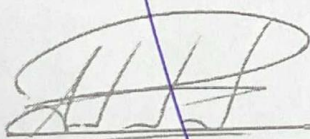
Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Medicina Interna del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna

Dra. Flory Morera González

Directora del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas



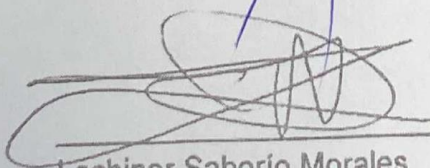
Dr. Daniel Murillo Castro
Coordinador de la especialidad



Dr. Andrés Romero Polini
Tutor trabajo de graduación



Dr. Moisés Fallas Wahrmann
Lector trabajo de graduación



Lachiner Saborio Morales
Residente

| | |
|--|------|
| Contenido | |
| Dedicatoria | ii |
| Agradecimientos | iii |
| Contenido | v |
| 1 Lista de tablas | viii |
| 2 Lista de figuras | x |
| 3 Abreviaturas | x |
| 4 Resumen | vii |
| 4.1 Introducción..... | vii |
| 4.2 Objetivo | vii |
| 4.3 Materiales y métodos | vii |
| 4.4 Resultados y conclusiones..... | vii |
| 5 Objetivos | 1 |
| 5.1 Objetivo general: | 1 |
| 5.2 Objetivos específicos | 1 |
| 6 Marco teórico | 2 |
| 6.1 Historia del trasplante cardiaco | 2 |
| 6.2 Historia del trasplante cardiaco en Costa Rica..... | 4 |
| 6.3 Selección de los candidatos a trasplante cardiaco..... | 5 |
| 6.4 Selección del donador de trasplante cardiaco..... | 7 |
| 6.5 Técnica quirúrgica..... | 7 |
| 6.6 Complicaciones inmediatas y tempranas..... | 8 |
| 6.7 Complicaciones tardías | 16 |
| 7 Marco metodológico | 21 |
| 8 Resultados | 23 |
| 8.1 Características sociodemográficas y condición de salud de los pacientes receptores de trasplante de corazón..... | 23 |
| 8.2 Características de compatibilidad entre el donador y el receptor de injerto cardiaco | 26 |
| 8.3 Complicaciones asociadas con el período posoperatorio inmediato (primeras 24h)..... | 28 |
| 8.4 Complicaciones asociadas con el periodo posoperatorio temprano (primer mes) 31 | |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 8.5 | Complicaciones asociadas con el periodo posoperatorio tardío (después del primer mes) | 36 |
| 9 | Discusión | 43 |
| 9.1 | Características sociodemográficas y condición de salud de los pacientes receptores de trasplante de corazón..... | 43 |
| 9.2 | Características de compatibilidad entre el donador y el receptor de injerto cardiaco | 45 |
| 9.3 | Complicaciones asociadas con el periodo postoperatorio inmediato (24h) y temprano (1er mes)..... | 45 |
| 9.4 | Complicaciones asociadas con el periodo postoperatorio tardío (después del primer mes) | 50 |
| 10 | Limitaciones | 54 |
| 11 | Recomendaciones | 55 |
| 12 | Conclusiones | 56 |
| 13 | Referencias | 57 |

1 Resumen

1.1 Introducción

La insuficiencia cardíaca afecta al 1-2% de la población adulta a nivel mundial y en etapas terminales y luego de agotarse los demás tratamientos, se considera al trasplante de corazón como una alternativa aceptable.

En el 2007 se realizó el primer trasplante de corazón del hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia y hasta el día de hoy se desconocen la evolución de los pacientes sometidos a este procedimiento (excepto en la prevalencia y caracterización de las complicaciones infecciosas). Este trabajo pretende dar a conocer los efectos del programa de colocación de injertos cardíacos del nosocomio antes nombrado.

1.2 Objetivo

Identificar la evolución clínica de los pacientes receptores de injertos cardíacos efectuados en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia desde el año 2007 hasta febrero del 2020.

1.3 Materiales y métodos

Este es un estudio retrospectivo, que enroló a 33 pacientes que se sometieron a un trasplante de corazón en el nosocomio y periodo antes nombrados

1.4 Resultados y conclusiones

La principal causa que justificó la realización del trasplante fue la miocardiopatía dilatada idiopática, la mayoría de pacientes presentó una discordancia elevada de HLA y la disfunción primaria del injerto, el rechazo agudo, taponamiento cardíaco y neumonía fueron las principales complicaciones.

2 Lista de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Características de pacientes receptores de trasplante cardiaco. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020 | 23 |
| Tabla 2. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco según provincia de residencia y nacionalidad o país de nacimiento. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020 | 24 |
| Tabla 3. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco según causa de insuficiencia cardiaca que justificó el trasplante. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020 | 24 |
| Tabla 4. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco según clasificación de la cardiopatía. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020..... | 25 |
| Tabla 5. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco según presencia de comorbilidades y comorbilidad específica. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020 | 26 |
| Tabla 6. Características de compatibilidad de donantes y receptores de trasplante cardiaco. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020 | 27 |
| Tabla 7. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco con indicación de inotrópicos o vasopresores según inotrópico o vasopresor indicado. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020 | 28 |
| Tabla 8. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco según presencia de complicaciones en el posoperatorio inmediato. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020 | 29 |
| Tabla 9. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco según desenlace clínico en las primeras 24 horas. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020 | 30 |
| Tabla 10. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio inmediato con rechazo agudo según tipo en evaluación en el posoperatorio temprano (1 mes). Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020 | 31 |
| Tabla 11. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio inmediato con hemorragia documentada según sitio de hemorragias en evaluación en el posoperatorio temprano (1 mes). Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020 | 32 |
| Tabla 12. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio inmediato según presencia de complicación en el posoperatorio temprano (1 mes). Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020 | 32 |
| Tabla 13. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio inmediato según presencia de infecciones en el posoperatorio temprano (1 mes). Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020 | 33 |

| | |
|---|----|
| Tabla 14. Tipos de gérmenes aislados en los pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio inmediato, con infecciones documentadas y con aislamientos microbiológicos positivos. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020 | 34 |
| Tabla 15. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio inmediato según presencia de otras complicaciones en el posoperatorio temprano (1 mes). Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020 | 34 |
| Tabla 16. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio inmediato según desenlace clínico en el posoperatorio temprano (1 mes). Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020..... | 35 |
| Tabla 17. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio temprano según resultado de coronariografía y de ultrasonido intravascular. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020..... | 36 |
| Tabla 18. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio temprano según desarrollo de eventos. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020 | 37 |
| Tabla 19. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio temprano con enfermedad renal crónica y terapia de reemplazo renal, según tipo de terapia. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020 | 37 |
| Tabla 20. Determinación media de perfil de lípidos en pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio temprano. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020 | 38 |
| Tabla 21. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio temprano según sitios de infección. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020 | 38 |
| Tabla 22. Tipos de gérmenes aislados en los pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio temprano, con infecciones documentadas y con aislamientos microbiológicos positivos. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020 | 39 |
| Tabla 23. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio temprano con rechazo del injerto según tipo de rechazo. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020..... | 40 |
| Tabla 24. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio temprano según complicaciones. Servicio de Medicina Interna, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020... | 41 |
| Tabla 25. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio temprano según desenlace clínico y causa de muerte. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2019 | 42 |

3 Lista de figuras

| | |
|---|---|
| Figura 1. Posible arreglo anastomótico del primer trasplante cardiaco de Alexis Carrel y Charles Guthrie, realizado a un perro, en 1905 (6) | 3 |
|---|---|

4 Abreviaturas

ACC: American College of Cardiology

AHA: American Heart Association

ATP: adenosín trifosfato

CMH: complejo mayor de histocompatibilidad

CMV: citomegalovirus

CPA: células presentadoras de antígenos

DM: Diabetes Mellitus

DPI: disfunción primaria del injerto

ECMO: extracorporeal membrane oxygenation, oxigenación por membrana extracorpórea

ERC: enfermedad renal crónica

FA: fibrilación auricular

FDA: Food and Drug Administration

HDFVVC: hemodiafiltración venovenosa continua

HLA: antígeno leucocitario humano

HTA: hipertensión arterial

IC: insuficiencia cardiaca

IMC: índice de masa corporal

IRS-1: sustrato del receptor de insulina tipo 1

ISHLT: International Society for Heart and Lung Transplantation

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

LDL: lipoproteínas de baja densidad

LRA: lesión renal aguda

mTOR: diana para rapamicina en mamíferos

PCSK9: proproteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 9

PMAD: patrones moleculares asociados a daño

RR: riesgo relativo
RRP: receptores reconocedores de patrones
TC: trasplante cardiaco
UNOS: United Network for Organ Sharing
VD: ventrículo derecho
VI: ventrículo izquierdo
VIC: vasculopatía del injerto cardiaco
VIH: virus de inmunodeficiencia humana
V_{O2}: consumo máximo de oxígeno



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Lachiner Saborío Morales, con cédula de identidad 114820232, en mi condición de autor del TFG titulado

Evolución clínica de los pacientes receptores de trasplante cardíaco del hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2007-2020

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI ☒ NO * ☐

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Lachiner Saborío Morales

Número de Carné: A95607 Número de cédula: 114820232

Correo Electrónico: lachiner7@gmail.com

Fecha: 27 julio 2020 Número de teléfono: 88263220

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Andrés Romero Polini

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

5 Objetivos

5.1 Objetivo general:

- Identificar la evolución clínica de los pacientes receptores de injertos cardiacos efectuados en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia desde el año 2007 hasta febrero del 2020.

5.2 Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas y condición de salud de los pacientes receptores de trasplante de corazón.
- Identificar las características de compatibilidad entre el donador y el receptor de injerto cardiaco.
- Identificar las complicaciones inmediatas, tempranas y tardías después de la colocación del injerto cardiaco.

6 Marco teórico

En los países occidentales la insuficiencia cardiaca (IC) afecta aproximadamente 1-2% de la población adulta (1) y la prevalencia se dispara después de los 65 años, donde pasa de menos de 1% a 4% y sigue aumentando a más de 17% después de los 85 años (2). En nuestro país no se conoce cuantas personas padecen de IC, sin embargo, por los datos recabados por el estudio RENAIC CR sabemos que la población que presenta esta enfermedad en Costa Rica suele ser mayor a 53 años (88,9%) y que las etiologías más comunes son la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial (3).

Al llegar a fases terminales de la IC y al agotar todas las alternativas terapéuticas, se considera el trasplante cardiaco (TC) como una alternativa aceptable para estos pacientes. De hecho, al comparar el trasplante con la terapia convencional, el primero ha logrado incrementar la sobrevida, la capacidad de realizar ejercicio, de volver a trabajar y la calidad de vida (4).

De las causas de IC, la indicación más común de trasplante es la cardiomiopatía dilatada isquémica y no isquémica, que entre ambas engloban más del 80% de los casos que se trasplantan. Otras causas, que representan entre ellas menos del 10% están la miocardiopatía restrictiva y valvular (5).

6.1 Historia del trasplante cardiaco

El primer trasplante cardiaco ocurrió en 1905, en la Universidad de Chicago, por parte de Alexis Carrel y Charles Guthrie. Dicho procedimiento consistió en extirpar el corazón de un perro pequeño y colocarlo en el cuello de un perro más grande (alotrasplante heterotópico). En ese procedimiento, se cree que una de las venas cava se anastomosó con la carótida proximal, una de las arterias pulmonares con la vena yugular proximal, una de las venas pulmonares con la arteria carótida distal y la aorta con la vena yugular distal (figura 1). A pesar del arreglo extraño que se realizó, se logró reestablecer la circulación del animal y el nuevo corazón latió a 88 latidos por minuto (lpm), mientras el corazón nativo lo hizo a 100lpm.

Luego de dos horas de terminada la cirugía, la sangre empezó a coagularse en las cavidades cardíacas y el experimento se tuvo que detener (6).

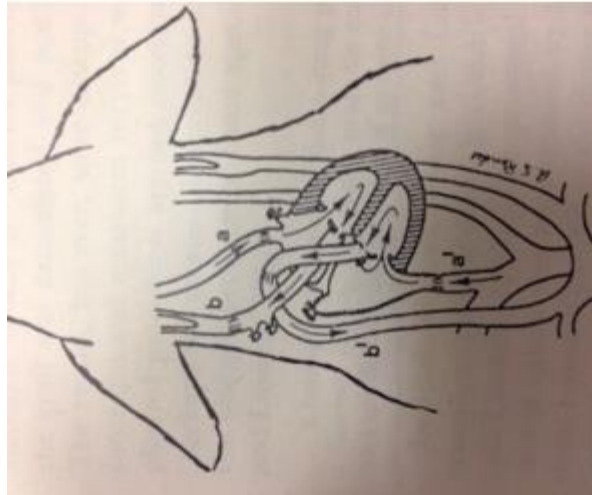


Figura 1. Posible arreglo anastomótico del primer trasplante cardíaco de Alexis Carrel y Charles Guthrie, realizado a un perro, en 1905 (6)

Cincuenta años más tarde, en 1959, Goldberg y su equipo realizaron el primer TC ortotópico, en un perro, igualmente, aunque sin éxito, al año siguiente, Lower y Shumway reportaron que cinco animales lograron sobrevivir hasta 21 días luego de un trasplante ortotópico (6).

El primer trasplante ortotópico practicado a un humano ocurrió en 1964, en el hospital universitario de University of Mississippi Medical Center, cuando el equipo del Dr. James Hardy, colocaron el corazón de un chimpancé (xenotrasplante) a un hombre blanco de 68 años, con gangrena del miembro inferior izquierdo, insuficiencia cardíaca hipertensiva y en estado de choque, probablemente mixto (cardiogénico y séptico) y con hallazgos sugestivos de eventos cerebrovasculares cardioembólicos secundarios a fibrilación atrial. Una hora después de retirados los catéteres del bypass, el corazón injertado comenzó a mostrarse insuficiente, con poca capacidad para aceptar el retorno venoso del paciente y fue necesario dar constantemente masaje cardíaco, hasta que se decidió concluir el esfuerzo. El

paciente falleció tan pronto que no se le logró colocar la dosis de azatioprina que se tenía planeada como inmunosupresión (7).

En 1967, el Dr. Barnard, en Ciudad del Cabo, Sudáfrica, practicó el que sería el primer TC con un procedimiento quirúrgico exitoso, en un humano (esta vez no fue un xenotrasplante). El paciente fue un hombre de 54 años, diabético, con insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento secundaria a un infarto del miocardio. A él se le inmunosuprimió con esteroides (hidrocortisona y luego prednisona), radioterapia y azatioprina (8). El sujeto falleció a los 18 días de la operación (6).

Después de los dos primeros casos, para 1968 ya se habían realizado 102 trasplantes, en 17 países (6), sin embargo, la mala sobrevida de estos pacientes y los malos resultados hizo que las técnicas entraran en desuso, hasta que en la década de los 80, debido avances científicos y tecnológicos se retomaron los trasplantes de corazón (9) y actualmente los centros estadounidenses o europeos que realizan este tipo de procedimientos, trasplantan cada uno entre 10-19 personas anualmente y en algunos lugares llegan hasta a 50 TC al año (5).

6.2 Historia del trasplante cardíaco en Costa Rica

El 8 de marzo del 1991, en el Hospital México, el Dr. Longino Soto y su equipo, realizaron el primer trasplante de corazón del país, al guanacasteco Juan Rueda, con un corazón proveniente de un muchacho de 17 años, que por una caída desde un camión, sufrió muerte neurológica (10). El paciente se logró egresar de forma exitosa y falleció un año después (11).

Después de esa primera cirugía, en dicho centro hospitalario, el Dr. Soto realizó otros 8 trasplantes de corazón, incluido el de Blanca Vega (segundo trasplante realizado en el país), que rompió el récord de sobrevida después de este tipo de procedimiento (llegó a sobrevivir 27 años) (10,12).

Además del Hospital México, el Hospital Calderón Guardia también comenzó a realizar trasplantes de corazón, siendo el primero en agosto del 2007, a una mujer de 42 años, cuya indicación para el trasplante fue miocardiopatía periparto, con insuficiencia cardíaca NYHA IV, fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 10%, caquexia y múltiples episodios de taquicardia ventricular paroxística, que se logró controlar con sobre estimulación ventricular mediante un marcapaso transvenoso. La paciente se logró extubar al segundo día después de la operación, los vasopresores se suspendieron al cuarto día y la fracción de eyección aumentó al 55%. Al año de haberse realizado el procedimiento la paciente se encontraba en buen estado general y solo había requerido internamientos para toma de biopsias endomiocárdicas (13).

6.3 Selección de los candidatos a trasplante cardiaco

La evaluación de un paciente para un posible trasplante está indicado en aquellos menores de 70 años (aunque en mayores muy cuidadosamente seleccionados también es viable la colocación del injerto), con índice de masa corporal (IMC) $<35 \text{ kg/m}^2$, con estadio D de ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) a pesar de tratamiento médico óptimo, uso de soporte cardiaco mecánico y manejo quirúrgico (evidencia 1C) (14). Se excluyen a (15–17):

- Diabéticos con pobre control glicémico (hemoglobina glicosilada $>7,5\%$).
- Nefrópatas crónicos con tasa de filtración $<30 \text{ mL/min/1,73m}^2$.
- Personas con neoplasias no tratables o que no se puedan inducir a curación o remisión.
- Individuos con discapacidad severa secundaria a eventos cerebrovasculares o por enfermedades vasculares periféricas que limiten la rehabilitación.
- Tabaquistas (o que cesaron el consumo hace menos de 6 meses) y toxicómanos (o con remisión menor a 2 años).
- Pacientes con trastornos cognitivos severos.
- Portadores de enfermedad pulmonar severa.

- Sujetos que sufrieron un tromboembolismo pulmonar en los últimos 3 meses.
- Personas con amiloidosis extracardiaca severa.
- Portadores del virus de inmunodeficiencia humana con infecciones oportunistas activas o previas, historia de linfomas del sistema nervioso central, sarcomas de Kaposi visceral, conteo de células CD4⁺ <200 células/μL, carga viral detectable y con aquellos que han recibido por menos de 3 meses terapia antirretroviral.
- Pacientes con infección por el virus de la hepatitis B o C en sus forma agudas o fulminantes. La presencia de cirrosis, hipertensión portal o hepatocarcinoma secundarios a estos virus contraindica el TC.
- La presencia de otras enfermedades severas e irreversibles contraindica el TC, a no ser que se realicen múltiples trasplantes.
- Sujetos con hipoplasia de las ramas centrales de las arterias o venas pulmonares o enfermedades cardiacas congénitas no son candidatos si no se ha tratado de reparar las lesiones primero.

Además los candidatos se clasifican según la escala de la *United Network for Organ Sharing* (UNOS) (18,19):

- Estatus 1A: sujetos que requieren de asistencia mecánica circulatoria asistida, ventilación mecánica asistida, infusión continua de inotrópicos a altas dosis, con monitoreo continuo de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (VI) o con expectativa de vida menor a 7 días.
- Estatus 1B: pacientes con dispositivos de asistencia ventricular izquierdos o derechos implantados en los últimos 30 días o con infusión intravenosa de inotrópicos.
- Estatus 2: aquellos que no calzan en el estatus 1A o 1B.
- Estatus 7: no candidato al injerto cardiaco al momento de la evaluación.

Este sistema permite priorizar a los pacientes, de manera que se prefiere trasplantar a los pacientes con estatus 1A, luego 1B y por último a los que poseen el estatus 2 (18).

6.4 Selección del donador de trasplante cardiaco

Después de declarada la muerte neurológica, el cadáver debe completar los siguientes requisitos para ser donador de corazón (20):

- <55 años (algunos centros aceptan hasta 65 años o más)
- Sin historia de trauma de pecho o cardiopatía
- Sin hipotensión o hipoxemia prolongada (se acepta hasta 4 horas)
- Presión arterial media >60mmHg y presión venosa central entre 8-12mmHg
- Soporte inotrópico <10mcg/kg/min
- Electrocardiograma normal
- Ecocardiograma normal
- Angiografía cardiaca normal (se realiza dependiendo de la edad e historia del donador)
- Serologías por virus de la hepatitis B, C y VIH negativas (aunque se han hecho trasplantes de donadores portadores de VIH)
- Ausencia de diabetes mellitus
- Sin historia de uso de drogas (el uso de cocaína parece no alterar la mortalidad del receptor a 5 años).

Se procura que el donador y el receptor sean del mismo sexo, ya que los receptores masculinos de corazones femeninos tienen una mortalidad 10% mayor que los pacientes masculinos receptores de órganos masculinos, lo mismo sucede con las mujeres, la mortalidad es 10% menor en las mujeres que reciben un corazón de otra mujer, comparado con una mujer que recibe un corazón de un hombre(21).

6.5 Técnica quirúrgica

La primera técnica quirúrgica utilizada fue la biatrial, empleada por Richard Lower y Norman Shumway en 1966, dicha técnica consiste en extirpar la parte posterior del atrio izquierdo del donador y preservar parte del atrio derecho del receptor (desde la vena cava inferior hasta el apéndice atrial derecho, tratando de evitar dañar el nodo sinoatrial)(22).

En la década de los noventa se comenzó a utilizar la técnica bicaval, en la que se disecciona el corazón desde las venas cava y del atrio izquierdo solo se conserva el sitio de ingreso de las venas pulmonares (23).

La biatrial es técnicamente más sencilla que la bicaval y permite que el tiempo de isquemia sea menor, sin embargo la bicaval se relaciona con una menor estancia hospitalaria, menor incidencia de colocación de marcapasos, presiones tempranas del atrio derecho, menor insuficiencia tricuspídea y menor mortalidad temprana; sin embargo a largo plazo (1-3 años) las dos técnicas no tienen diferencia en la supervivencia (24).

6.6 Complicaciones inmediatas y tempranas

6.6.1 Disfunción primaria del injerto

Esta patología se define como una disfunción mecánica severa que inicia en las primeras 24h después del trasplante, que requiere de 2 inotrópicos o soporte circulatorio mecánico, sin que medie causas anatómicas o inmunológicas (no hay rechazo del injerto)(25,26).

La muerte cerebral produce una liberación intensa de norepinefrina que causa sobrecarga de calcio en el citosol y las mitocondrias del miocardio (27). Dicha sobrecarga mitocondrial de calcio induce autofagia, apoptosis o necrosis. Cuando el corazón se coloca en hipotermia para su almacenamiento, ocurre una disminución del metabolismo (que no llega a detenerse por completo). Al no haber metabolismo aeróbico normal, se paraliza la bomba Na^+/K^+ adenosín trifosfatasa, lo que produce edema celular, cambio a anaerobiosis, disminución rápida de los almacenes de adenosín trifosfato (ATP) y acidosis láctica. La acidosis intracelular activa el intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, lo que aumenta más la concentración intracelular del calcio. Luego la restauración de la circulación del corazón trasplantado causa más sobrecarga de calcio y también liberación de radicales libres de oxígeno, que van a desnaturalizar enzimas intracelulares. Todo lo anterior termina en la formación de poros en la membrana mitocondrial, que permite el paso de factores apoptóticos (como el citocromo C) y agua, que

aumenta el edema y produce lisis de la organela. Al final se desencadena la necrosis del miocito (27,28).

Pero no solo son factores asociados al injerto los que inducen la disfunción primaria del injerto: El receptor puede presentar vasoplejia secundaria a la activación de la respuesta inflamatoria sistémica debido al soporte circulatorio mecánico previo al trasplante, tiempo prolongado de “clampeo” y por transfusiones abundantes (29,30), lo que perpetúa el problema.

La disfunción primaria del injerto suele presentarse como insuficiencia del ventrículo derecho (VD) aislada (hasta 61%) o disfunción biventricular (hasta 78%), aunque también puede ocurrir disfunción aislada del ventrículo izquierdo (hasta 11%)(31).

Como factores de riesgo se identifican características del donador, del receptor y del procedimiento (31):

- Donador: edad, causa de muerte, duración de la resucitación, diabetes, hipertensión.
- Receptor: edad, cirugías cardíacas previas, lesión renal o hepática previa, uso preoperatorio de inotrópicos, soporte circulatorio mecánico o ventilación mecánica.
- Procedimiento: ajuste donador-receptor inadecuado, tiempo de isquemia prolongado y la experiencia del centro.

La insuficiencia aislada del VD se caracteriza por tener presiones del atrio derecho aumentadas (>20mmHg), presiones de enclavamiento capilar pulmonar disminuidas (>10mmHg), gasto cardíaco disminuido e hipotensión arterial (25).

El tratamiento consiste en reducir la postcarga del VD, manteniendo una precarga adecuada; esto se logra con inotrópicos (milrinona o la combinación de dopamina y dobutamina), vasodilatadores (nitroprusiato y nitroglicerina), reductores de las resistencias vasculares periféricas (prostaglandinas, óxido nítrico inhalado y sildenafil). Si a pesar del manejo farmacológico la disfunción persiste, se debe tratar con soporte mecánico circulatorio (balón intraórtico, oxigenación por membrana extracorpórea y dispositivos de asistencia ventricular) (25).

La disfunción primaria del injerto se presenta hasta en un 36% de los TC y aumenta la mortalidad a 30 días de 30% y a un año a 34% (31).

6.6.2 Rechazo del injerto

Trasplantar un órgano somete a los tejidos a isquemia y daño local, lo que induce cambios en la expresión de genes y proteínas, formación de especies reactivas de oxígeno, proteínas de choque térmico, sulfato heparina, entre otros, que son conocidos como patrones moleculares asociados a daño (PMAD). Estos PMAD son detectados por receptores reconocedores de patrones (RRP) en la membrana plasmática o citoplasma de las células del sistema inmune innato del receptor (células presentadoras de antígenos -CPA-). El hallazgo de PMAD por RRP causa la activación de inflamomas, el aumento de la producción de citoquinas, interleucina 1 y 6, factor de necrosis tumoral, interferones y selectina-P y la presentación de antígenos a las células T. Lo anterior provoca en el injerto la modificación de la permeabilidad de los vasos sanguíneos, la liberación de antígenos, el reclutamiento de leucocitos y la migración de células presentadoras de antígenos del órgano trasplantado a los tejidos linfoides (32).

Las células T, mediante el receptor de células T, pueden reconocer antígenos de 3 formas: pueden ser presentados en los complejos mayores o menores de histocompatibilidad de las CPA propias del injerto, conocido como aloreconocimiento directo (esto ocurre por tiempo limitado, ya que con el paso del tiempo solo quedan las células endoteliales del órgano donado como CPA), las CPA del receptor (alorreconocimiento indirecto, que es lo más común) o alorreconocimiento semidirecto, que consiste en la presentación, por parte de una CPA propia de receptor, de un antígeno unido a un complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) del injerto (32).

La activación de las células T *helper* induce la estimulación de las células B (que entre sus funciones tienen la producción de anticuerpos contra el órgano trasplantado), de las células T citotóxicas (que migran al injerto y liberan perforinas y granzima B que inducen la apoptosis) y de reacciones de hipersensibilidad tardía (32).

Los anticuerpos producidos por las células B reconocen células endoteliales, CMH, complejos menores de histocompatibilidad y grupo sanguíneo que no coinciden con los del receptor. El daño lo producen mediante el depósito de anticuerpos y complemento y la atracción de células NK y macrófagos (32).

Para evitar el rechazo del órgano recién trasplantado, se debe inmunosuprimir al receptor, dicha inmunosupresión se realiza con un inhibidor de la calcineurina (tacrólimus o ciclosporina), micofenolato (preferible a azatriopina), un inhibidor de la señal de proliferación (everolimus o sirolimus) y de forma opcional, corticoesteroides. Además de la terapia farmacológica, se deben de tomar biopsia endomiocárdicas de forma periódica: Las primeras 5 de forma semanal desde el trasplante, la sexta, séptima y octava cada 14 días, la novena y décima cada 3 semanas, la número 11, 12 y 13 cada 4 semanas y luego de eso cada 5-6 semanas hasta completar el primer año, luego del primer año, si el paciente posee alto riesgo de rechazo agudo, se pueden tomar cada 4-6 meses y después de 5 años de seguimiento queda a criterio del médico tratante el seguir o no tomando biopsias (33).

En caso de fallo de la inmunosupresión y aparición de rechazo del injerto, este se puede clasificar por el tiempo de evolución (hiperagudo y agudo), por su severidad (leve, moderado y severo) y respuesta inmune (mediada por células o humoral).

El diagnóstico del rechazo celular y humoral se realiza mediante la biopsia del endocardio, en el caso del rechazo celular se cataloga según la escala de la sociedad internacional de trasplante de corazón y pulmón (ISHLT, según sus siglas en inglés) en (25,34):

- Grado 0R: No rechazo
- Grado 1R: Rechazo leve. Un sitio de daño miocárdico, con infiltrado intersticial y/o perivascular.
- Grado 2R: Rechazo moderado. Dos o más sitios de daño miocárdico, con infiltrados.
- Grado 3R: Rechazo severo. Infiltrados difusos, con múltiples sitios de daño miocárdico, con o sin edema, hemorragia o vasculitis.

Para el diagnóstico del rechazo humoral se toma en cuenta el hallazgo de macrófagos intravasculares, destrucción capilar (hallazgos histológicos) y depósito de complemento y HLA (hallazgos inmunopatológicos) (34) y se clasifica, al igual que el celular, por grados (35):

- Grado pAMR0: No rechazo
- Grado pAMR1i: Sospechoso de rechazo. Hallazgos inmunopatológicos, sin histológicos.
- Grado pAMR1h: Sospechoso de rechazo. Hallazgos histológicos, sin inmunopatológicos.
- Grado pAMR2: Positiva por rechazo. Presencia de hallazgos histológicos e inmunopatológicos.
- Grado pAMR3: Rechazo severo. Presencia de destrucción miocárdica severa.

El rechazo hiperagudo, es una complicación rara, pero de muy alta mortalidad, de origen humoral, que ocurre por la presencia de anticuerpos contra el donador, previamente formados. Estos anticuerpos son contra grupos sanguíneos ABO o contra HLA (36). La clínica que sugiere este tipo de rechazo ocurre en las primeras horas después de colocado el injerto, incluso durante la cirugía y consiste en hemorragias generalizadas, trombosis de los vasos del nuevo órgano y disfunción biventricular severa (36–38). Para evitar esta complicación se debe verificar la compatibilidad del grupo ABO entre el donador y el receptor y la presencia de anticuerpos anti HLA, mediante el panel reactivo de anticuerpos (que de hecho es requisito para ser candidato a trasplante) (36). El tratamiento consiste en soporte con vasopresores, inotrópicos, soporte cardiaco mecánico (como el balón de contrapulsación aórtica, dispositivos de asistencia ventricular y oxigenación por membrana extracorpórea), inicio de inmunosupresión en altas dosis, con metilprednisolona intravenosa, terapia citolítica (antilinfocitos), micofenolato, inhibidores de la calcineurina inmunoglobulina IV, rituximab (anti

CD20) y plasmaféresis (31,36). Si nada de lo anterior funciona, se debe realizar otro trasplante cardíaco (33).

El rechazo celular agudo ocurre usualmente en el primer año postrasplante (sobre todo en el primer mes), con una prevalencia de 5-21% (17) y una mortalidad del 5% en los primeros 30 días después de la colocación del injerto y de 10% en el primer año (39). Es mediado por células T, que provocan la necrosis de los cardiomiocitos (31) y la clínica varía desde insuficiencia cardíaca significativa hasta asintomática (diagnosticada por medio de biopsias) (17). Ante la sospecha de rechazo celular, se debe practicar una biopsia endocárdica lo más pronto posible y luego se deben iniciar corticoesteroides en dosis altas (metilprednisolona 10mg/kg/d por 3 días o prednisolona 1mg/kg/d y después del 3er día comenzar la titulación), junto a profilaxis contra organismos oportunistas y si no hay mejoría en 24h, se pueden utilizar anticuerpos antitimocitos IV (17,33). El rechazo celular puede ser asintomático y que sea detectado en un biopsia de rutina, de ser así, en caso de ser severo, se trata con esteroides IV en altas dosis, si es moderado se puede tratar con corticoesteroides VO o IV y los casos leves no se tratan (33). Los rechazos agudos a repetición disminuyen la sobrevida del paciente (17).

El rechazo agudo mediado por anticuerpos, suele aparecer en los primeros 4 meses (40) y los siguientes factores de riesgo aumentan la posibilidad de que ocurra: paciente joven, presencia de cardiopatía congénita, mujer, múltipara, embarazo, antecedente de transfusiones, con serologías positivas por citomegalovirus (CMV), trasplante previo, uso de un dispositivo de asistencia ventricular, un panel de anticuerpos reactivos elevado antes del trasplante, nuevos anticuerpos antiHLA posterior a la colocación del injerto (31,35,40). Este tipo de rechazo se presenta clínicamente como disminución de la fracción de eyección, elevación de las presiones intracardiacas, disminución del gasto cardíaco, inestabilidad hemodinámica y necesidad de inotrópicos (40). Al igual que con el rechazo celular, ante la sospecha de rechazo humoral, se debe practicar una biopsia endocárdica (33). El tratamiento depende de la severidad del rechazo, ya que el grado 1, sin compromiso hemodinámico no se debe tratar, mientras que los

que presenten grado 2 o más o inestabilidad clínica, se tratan con corticoesteroides IV en altas dosis, terapia citolítica, plasmaféresis, inmunoabsorción, inmunoglobulinas intravenosas y anticuerpos monoclonales (rituximab) (17,33,34).

6.6.3 Hemorragias

Después de la cirugía pueden ocurrir dos tipos de sangrados: relacionados o no con la cirugía (25).

Todos los trasplantes de corazón requieren de bypass cardiaco. El bypass cardiaco está relacionado a coagulopatía por vasoplejia, dilución e hipofunción plaquetaria, efecto remanente de la heparina usada en el bypass e hipotermia. Incluso hasta 10% de los sujetos sometidos a este método sufren de sangrados severos (41). Los sangrados no relacionados a la cirugía son aquellos provocados por el bypass cardiaco (25).

Como parte de la prevención de la hemorragia post cirugía, se debe evitar la hipotermia, realizar pruebas de coagulación y hemograma cada 4 horas y vigilar las heridas quirúrgicas y drenos en busca de sangrados (38). En caso de que ocurra una hemorragia que requiera de transfundir hemocomponentes, los glóbulos rojos deben ser depletados de leucocitos y para los pacientes que sean CMV negativos, los globulos rojos deben ser CMV negativos también (31).

En las hemorragias masivas se puede utilizar aprotinina (inhibidor no específico de serina proteasas, que inactiva la plasmina y la kalicreína y evita sus efectos hemostáticos de estos (42)), el ácido tranexámico (derivado de la lisina y se une a los sitios de unión a la lisina del plasminógeno, lo que impide que se convierta en plasmina (43)) y el ácido aminocaproico (análogo sintético de la lisina, que inhibe la plasmina (44)). El primero no está aprobado por FDA, pero se comercializa en Europa, mientras los otros dos si se consiguen en Estados Unidos (45).

En casos de hemorragias relacionadas a tiempos parciales de tromboplastina elevados, se puede utilizar protamina (31).

6.6.4 Derrame pericárdico y taponamiento cardiaco

Después de una cirugía cardíaca el derrame pericárdico puede ocurrir hasta en más de 80% de los pacientes (46) y lo más común es que ocurra en los primeros días, aunque es esperable hasta en los primeros 3 meses (47) y la causa de estos se atribuye a hemorragias postquirúrgicas, anticoagulación y al síndrome postpericardiotomía (48) (proceso autoinmune inducido por daño provocado quirúrgico (49)).

Poseen más riesgo de desarrollar derrames pericárdicos moderados a grandes, aquellos pacientes que se someten por primera vez a una cirugía cardíaca, los que reciben un corazón proporcionalmente más grande y los que, como parte de la inmunosupresión, se les administró ciclosporina (48).

La mayoría de derrames no suelen complicarse, ni causar taponamientos (<1%) (46).

6.6.5 Arritmias

El corazón trasplantado es un corazón denervado, por lo tanto no tiene un adecuado control del sistema nervioso autónomo, lo que junto a la inmunosupresión, el rechazo del injerto y el desarrollo de vasculopatía, aumenta el riesgo de arritmias. La arritmia más común es el aleteo auricular, seguido de la fibrilación auricular (FA), la aparición de taquicardia ventricular sostenida o no, empeora el pronóstico del paciente y la bradiarritmia más frecuente es la disfunción del nodo sinusal. La presencia de arritmias aumenta el riesgo de muerte súbita y puede representar un signo clínico de rechazo del injerto. En el primer mes post trasplante se debe dar manejo de la frecuencia y ritmo cardíaco a las arritmias auriculares y si son persistentes se debe anticoagular al paciente (no usar warfarina y dabigatran, porque interactúan con la ciclosporina), mientras que las bradiarritmias se deben observar y solo se coloca marcapasos si son sintomáticas o presentan bloqueos de segundo o tercer grado (50).

6.6.6 Infecciones

Las infecciones representan la causa de muerte más frecuente después del primer mes de la colocación del injerto (51). Hasta el 80% de los pacientes van a sufrir algún tipo de proceso infeccioso durante los primeros 180 días post trasplante y casi el 50% ya ha presentado alguna infección en los primeros 8 días (52).

La etiología más común es la bacteriana y la viral (aproximadamente 40% cada una), seguida por la micótica (10%), *P. jirovecii* (4%) y la parasitaria (<1%) (51,52). El foco infeccioso más común es el pulmonar y luego, en proporciones similares, el tracto urinario, piel, tejidos blandos y cavidad oral (51,52).

Los virus que con mayor frecuencia causan infecciones son el herpes simplex (estomatitis) y CMV (infección diseminada), por su parte, la bacteria Gram negativa más frecuente es la *E. coli* y la Gram positiva más frecuente es el *S. aureus*. Los hongos son más frecuentemente encontrados en los pulmones y luego en las infecciones diseminadas. *Aspergillus* spp y *Candida* spp los hongos más comunes (51,52).

En general, luego del primer año post trasplante, la prevalencia de las infecciones de todo tipo disminuye (53).

Se debe dar profilaxis contra citomegalovirus (que se debe iniciar entre las primeras 24-48 horas después del trasplante, en pacientes de intermedio o alto riesgo, con ganciclovir o valganciclovir), herpes simplex (en pacientes de bajo riesgo para infección por CMV), contra candidiasis mucocutánea (con nistatina o clotrimazol), contra neumonía por *P. jirovecii* y toxoplasmosis (con trimetoprim-sulfametoxazol) (33).

6.7 Complicaciones tardías

6.7.1 Vasculopatía del injerto cardiaco

La vasculopatía del injerto cardiaco (VIC) es una enfermedad coronaria difusa única del trasplante cardiaco (54), que se considera un tipo de rechazo crónico del injerto (55), ya que ocurre la formación de anticuerpos contra HLA específicos del donador y contra antígenos de las células endoteliales (como la vimentina) y hay, además, aparición de respuestas de hipersensibilidad tardía T_H1 (56–58); lo

anterior, se puede describir como un reconocimiento crónico del injerto, que conlleva a un proceso crónico de inflamación, que acelera la aterosclerosis en las arterias coronarias del injerto (59).

Esta patología representa una de las principales causas de morbilidad después del primer año (60) y se caracteriza sobretodo por hiperplasia de la íntima de las arterias coronarias epicárdicas y por causar enfermedad microvascular (61). El diagnóstico se realiza mediante coronariografía y ultrasonido intravascular, siendo este último el método de elección (62).

Para disminuir la progresión de la VIC se utilizan estatinas (por su efecto hipolipemiante y por sus propiedades pleiotrópicas en la modulación del sistema inmune)(63) y aunque no es el propósito inicial por el cual se indican inicialmente, los inhibidores de la proliferación celular (sirolimus y everolimus) han demostrado disminuir la progresión de la VIC (64,65). Si la enfermedad es severa deben ser sometidos a revascularización percutánea o colocación de bypass coronario (54).

6.7.2 Neoplasias

Aproximadamente el 10% de los pacientes que se someten a un TC van a desarrollar una neoplasia en los primeros 5 años después de colocado el injerto, siendo las neoplasias cutáneas las encontradas con mayor frecuencia (sobretodo el carcinoma basocelular y el escamoso), seguido de los linfomas no Hodgkin, el cáncer de próstata y de pulmón (66,67).

Si se compara con la población general, la mortalidad de un paciente con un injerto cardíaco que desarrolla un cáncer es 3 veces mayor, sin importar el tipo de neoplasia (67).

En parte, la mayor incidencia de neoplasias en esta población (sobre todo las linfoproliferativas), se puede explicar por la pérdida del efecto represor del sistema inmune sobre ciertos virus, como el del Epstein Barr, lo que explica porqué son más frecuentes cuando se retira la inmunosupresión contra el CMV (68).

6.7.3 Diabetes mellitus tipo 2

Aproximadamente 20-30% de los pacientes trasplantados, no diabéticos, desarrollan esta patología en los primeros 5 años después de la recepción del injerto (69). La aparición de DM post trasplante no disminuye la sobrevida del paciente, pero si aumenta el riesgo de rechazo agudo (esto también aplica para los pacientes que padecían diabetes antes del trasplante), de VIC, de sepsis y de la aparición de complicaciones microvasculares (70,71).

La fisiopatología de la DM post trasplante está mediada por los mismos inmunosupresores utilizados: los corticoesteroides disminuyen la fosforilación de la tirosina del receptor de insulina y la expresión del sustrato del receptor de insulina tipo 1 (IRS-1) (72) y los inhibidores de la calcineurina y del diana para rapamicina en mamíferos (mTOR) disminuyen también la expresión de los IRS-1 (71). Esas acciones promueven la resistencia a la insulina.

Los pacientes masculinos, mayores de 40 años, con IMC $>25\text{kg/m}^2$, prediabéticos, con síndrome metabólico, con antecedentes heredofamiliares de DM tipo 2, afroamericanos, hispanos tienen un riesgo aumentado de desarrollar DM post trasplante (71,73).

6.7.4 Enfermedad renal crónica

Para los pacientes post colocación de injerto cardiaco, con fines de investigación, se determina que padecen de enfermedad renal crónica (ERC) significativa si la tasa de filtración glomerular es $\leq 45\text{mL/min/1,73m}^2$ (estadio 3B de *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO)) (74). A los 3 años post trasplante el 32% (74) de los pacientes ya ha desarrollado ERC significativa y el 6,8% de los sujetos ya posee tasas de filtración glomerular compatibles con falla renal crónica (29mL/min/1,73m^2) (75). En general, en trasplante de órganos sólidos, la aparición de ERC aumenta la mortalidad, con un riesgo relativo (RR) de 4,55 (76).

La nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina es el principal mecanismo de desarrollo de ERC en estos pacientes. Estos fármacos producen dos tipos de nefropatía: aguda y crónica.

La nefropatía aguda inducida por tacrolimus y ciclosporina se caracteriza por vasoconstricción de las arterioles aferentes, formación de radicales libres, activación del sistema renina angiotensina aldosterona, potenciación de los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II en el músculo liso, inhibición de la síntesis de óxido nítrico y de la vasodilatación mediada por óxido nítrico en el endotelio renal, también produce aumento de las resistencias vasculares renales mediada por el sistema nervioso simpático, tubulopatía y aumentan el riesgo de microangiopatía trombótica (77).

La nefropatía crónica por inhibidores de la calcineurina se caracteriza por hialinosis arteriolar de la capa media de las arteriolas aferentes, lo que disminuye el tamaño del lumen de las arteriolas. También ocurre fibrosis intersticial, atrofia tubular y esclerosis glomerular (77).

Además del uso de ciclosporina o tacrolimus, existen otros factores que aumentan el riesgo de desarrollar ERC post trasplante: la presencia de enfermedad renal previo al trasplante, edad avanzada, sexo femenino, diabetes, hipertensión arterial, aterosclerosis, dislipidemia, infección por virus de la hepatitis C y la presencia de dispositivos de asistencia ventricular (75).

6.7.5 Hipertensión arterial

Antes del trasplante cardíaco hasta un tercio de los pacientes padecen de hipertensión arterial (HTA) y luego de la colocación del injerto hasta el 71% de los individuos desarrollan esta enfermedad (78). A los 10 años post trasplante casi la totalidad (98%) de los pacientes han desarrollado HTA (79).

Se considera que la etiología de la hipertensión está relacionada, en el periodo inicial postrasplante, a la expansión del volumen intravascular y al aumento persistente de las resistencias vasculares sistémicas, pero esto no explica la persistencia de la HTA a largo plazo. Se ha notado que la presencia de hipertensión persistente es mayor en los pacientes que reciben inhibidores de la calcineurina y que las cifras tensionales mejoran cuando se suspende este medicamento. Este efecto de la ciclosporina y el tacrolimus es posiblemente mediado por el daño renal que causan estos (79).

El desarrollo o la persistencia de la HTA aumenta la incidencia de enfermedad arterial coronaria en estos pacientes (80).

6.7.6 Dislipidemia

El uso de estatinas después del trasplante cardiaco se asocia a la disminución de la concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL), del desarrollo de VIC y de la mortalidad (81).

La dislipidemia post trasplante se relaciona con el tratamiento inmunosupresor y no por factores relacionados directamente con el trasplante. La dislipidemia post injerto se desarrolla por el uso de inhibidores de la calcineurina y de los inhibidores de mTOR. Los primeros causan aumento de la síntesis de lipoproteínas, lipólisis, disminuyen el aclaramiento de las lipoproteínas mediante la inhibición del receptor de LDL y aumentan los niveles de proproteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). Los inhibidores de la mTOR disminuye los niveles de la lipoprotein lipasa plasmática y aumenta la expresión de la PCSK9 (82).

7 Marco metodológico

- Pregunta por estudiar: ¿Cuál fue la evolución clínica de los pacientes receptores de injertos cardíacos realizados en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia desde el 2007 hasta febrero 2020?
- Población: Todos los receptores de trasplante cardíaco en el período de estudio
- Objeto de estudio: Los expedientes médicos de los pacientes receptores de injerto cardíaco en el periodo de estudio
- Comparaciones: No existió grupo control, por lo que no proceden.
- Criterios de inclusión de los participantes:
 - Rango de edad: Pacientes mayores de 12 años
 - Género: Hombres y mujeres, no se discriminará por género
 - Etnia: Cualquiera, no se discriminará por raza
 - Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: Adultos mayores, mujeres embarazadas, menores de edad, personas con discapacidad
 - Pruebas de laboratorio y gabinete: Se documentó los resultados más relevantes y las alteraciones en las pruebas de laboratorio y gabinete del periodo preoperatorio, posoperatorio y en el seguimiento posterior, que se hayan realizaron en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia
 - Otros: Pacientes fallecidos
- Criterios de exclusión: Pacientes que hayan recibido otro trasplante previamente (excluidos piel, córneas y hueso) o que al momento del trasplante de corazón se les injertó otro órgano (por ejemplo, trasplante en bloque pulmón-corazón).
- Diseño del estudio y generación de grupos de comparación: investigación retrospectiva, que implicó la recolección y el análisis de datos y registros ya existentes (expedientes clínicos físicos y digitales, y datos del laboratorio clínico del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia). No se llevó a cabo comparaciones.

- Método de identificación y reclutamiento: Fueron incluidos todos los pacientes que recibieron injerto cardíaco en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el período en estudio, inclusive pacientes fallecidos.
- Competencia del participante: No procedió
- Proceso para obtener el consentimiento informado: No procedió

8 Resultados

8.1 Características sociodemográficas y condición de salud de los pacientes receptores de trasplante de corazón

Un total de 38 pacientes fueron receptores de trasplante cardiaco en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo bajo estudio (del 2007 hasta febrero del 2020). Del total de pacientes se estudiaron 33 receptores (86,8%), que fueron los que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Sin embargo, en muchos de los pacientes, gran parte de la información que se pretendía recolectar no se encontró; por lo tanto, el tamaño de la muestra varió dependiendo de la variable por evaluar (para cada variable analizada se especifica la población que se utilizó).

De los pacientes estudiados, la distribución según sexo evidenció que el sexo masculino se presentó en el 63,6% (21/33), con una edad media en general de 42,3 años (DE: 12,0) en el momento de la operación; 42,6 años (DE: 12,7) para el sexo masculino y 40,2 años (DE: 10,9) para el sexo femenino (tabla 1).

Tabla 1. Características de pacientes receptores de trasplante cardiaco. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| Características | | N | % |
|-----------------|-----------|----|-------------|
| Sexo | Masculino | 21 | 63,6 |
| | Femenino | 12 | 36,4 |
| | | n | Media [DE] |
| Edad | Masculino | 21 | 43,6 [12,7] |
| | Femenino | 12 | 40,2 [10,9] |
| | General | 33 | 42,3 [12,0] |

[DE]: Desviación estándar

La tasa según provincia de procedencia evidenció que Limón posee la tasa más elevada, con 1,6 casos por cada 100 000 habitantes, seguida de Puntarenas y Cartago con 1,2 casos por 100 000 habitantes, y Guanacaste con 1,1 casos por 100 000 habitantes.

La distribución de pacientes según provincia de residencia evidenció que San José fue la más frecuente con el 39,4% (13/33) de los casos, seguida de Cartago y Limón con 15,2% (5/33) cada una. Con respecto al país de nacimiento, Costa Rica fue el más frecuente con 93,9% (31/33) (tabla 2).

Tabla 2. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco según provincia de residencia y nacionalidad o país de nacimiento. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| | | N | Tasa* | % |
|--|----------------|----|-------|------|
| Provincia de residencia | San José | 13 | | 39,4 |
| | | | 1,0 | |
| | Alajuela | 3 | 0,4 | 9,1 |
| | Cartago | 5 | 1,2 | 15,2 |
| | Heredia | 0 | 0,0 | 0,0 |
| | Guanacaste | 3 | 1,1 | 9,1 |
| | Puntarenas | 4 | 1,2 | 12,1 |
| Nacionalidad o país de nacimiento | Limón | 5 | 1,6 | 15,2 |
| | Costa Rica | 31 | | 93,9 |
| | Estados Unidos | 1 | | 3,0 |
| | Nicaragua | 1 | | 3,0 |

*Tasa por 100 000 habitantes según población proyectada por el Instituto Nacional de Estadística y Censos, mayor de 12 años para el 2012 como año a mitad de periodo.

La distribución de pacientes según causa de la insuficiencia cardiaca que justificó el trasplante demostró que la miocardiopatía dilatada idiopática fue la condición más frecuente que indicó la colocación del injerto (27,3%, 9/33), seguida de la miocardiopatía dilatada isquémica (21,2%, 7/33), la miocardiopatía valvular (12,1%, 4/33) y la miocardiopatía hipertensiva (6,1%, 2/33). En el 24,2% (8/33) de los pacientes no se logró documentar la causa de insuficiencia cardiaca que justificó el trasplante (tabla 3).

Tabla 3. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco según causa de insuficiencia cardiaca que justificó el trasplante. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| Causa | N | % |
|---|---|------|
| Miocardiopatía dilatada idiopática | 9 | 27,3 |

| | | |
|---|---|------|
| Miocardiopatía dilatada isquémica | 7 | 21,2 |
| Miocardiopatía dilatada valvular | 4 | 12,1 |
| Miocardiopatía dilatada hipertensiva | 2 | 6,1 |
| Displasia arritmogénica del ventrículo derecho | 1 | 3,0 |
| Miocardiopatía dilatada posparto | 1 | 6,1 |
| Desconocido | 8 | 24,2 |

La evaluación de la clasificación por severidad de la cardiopatía evidenció que, según la clasificación NYHA, la estratificación más frecuente fue el NYHA III en el 39,4% (13/33) y en el 15,2% (5/33) para NYHA II y IV. Según la clasificación ACC/AHA, el nivel de severidad más frecuente fue AHA D (45,4%, 15/33) y según la clasificación UNOS el grado de severidad más frecuente fue de 2 (69,7%, 23/33) (tabla 4).

Tabla 4. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco según clasificación de la cardiopatía. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| Clasificación | de | N | % |
|---------------------------|-------------------|----------|----------|
| cardiopatía | | | |
| Estratificación | de NYHA I | 1 | 3,0 |
| severidad de | la NYHA II | 5 | 15,2 |
| cardiopatía (NYHA) | NYHA III | 13 | 39,4 |
| | NYHA IV | 5 | 15,2 |
| | Desconocido | 9 | 27,3 |
| Clasificación | de AHA C | 8 | 30,3 |
| severidad de | la AHA D | 15 | 45,4 |
| cardiopatía (AHA) | Desconocido | 10 | 30,3 |
| Clasificación UNOS | 1B | 1 | 3,0 |
| | 2 | 23 | 69,7 |
| | Desconocido | 9 | 27,3 |

La presencia de comorbilidades (que no fueron la que justificó la colocación del injerto) se documentó en el 72,7% (24/33) de los pacientes. Las más frecuentes fueron la hipertensión arterial en el 54,2% (13/24), la presencia de enfermedad

renal crónica y de hipercolesterolemia en el 37,5% (9/24) cada condición, y la presencia de hipotiroidismo en un 25,0% (6/24) (tabla 5).

Tabla 5. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco según presencia de comorbilidades y comorbilidad específica. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| | | N | % |
|---------------------------------|--------------------------|----|------|
| Comorbilidades | Presentes | 24 | 72,7 |
| | Ausentes | 1 | 3,0 |
| | Desconocido | 8 | 24,2 |
| Comorbilidad específica* | Hipertensión arterial | 13 | 54,2 |
| | Enfermedad renal crónica | 9 | 37,5 |
| | Hipercolesterolemia | 9 | 37,5 |
| | Hipotiroidismo | 6 | 25,0 |
| | Fibrilación auricular | 5 | 20,8 |
| | Hipertrigliceridemia | 5 | 20,8 |
| | Cirrosis | 4 | 16,7 |
| | Diabetes | 4 | 16,7 |
| | Depresión | 3 | 12,5 |
| | Evento cerebrovascular | 3 | 12,5 |
| | Lesión renal aguda | 2 | 8,3 |
| | Obesidad | 2 | 8,3 |
| | Otras | 12 | 50,0 |

*Denominador para porcentajes: Casos con comorbilidades presentes.

La presencia de dispositivos de asistencia ventricular o de soporte mecánico circulatorio se documentó solo en uno (4%) de los pacientes de los que se logró recuperar esta información (1/25) (3,0%).

8.2 Características de compatibilidad entre el donador y el receptor de injerto cardiaco

Con respecto a las características de donador, se logró recuperar información sobre el sexo de 14 de ellos. Todos fueron hombres, con una edad media, determinada con 6 de los donadores, de 36,4 años (DE: 13,7).

En relación con las características de compatibilidad de los donadores, el grupo ABO y Rh más frecuente fue el O+ (15,2%). En un 81,2% (27/33) del grupo de donadores no se logró documentar los grupos sanguíneos (tabla 6).

Con respecto al grupo ABO y Rh del receptor, se evidenció que 48,5% (16/33) de los receptores fue O+, seguido del grupo A+ en el 24,2% (8/33) de los pacientes (tabla 6).

Solo en seis individuos incluidos en el registro se logró identificar el grupo ABO y Rh tanto del receptor como del donador. De esos seis, cuatro eran O+ y dos A+. Los cuatro receptores O+ recibieron un corazón proveniente de un donador O+ y los dos A+ recibieron, uno un corazón de un donador A+ y el otro de un donador O+ (tabla 6).

Los datos del HLA-A, B y DR del donador y del receptor se pudieron recuperar en 11 de los 33 sujetos sometidos a trasplante de corazón. El 45,4% (5/11) de los receptores poseía 5 discordancias de HLA con el donador y el 27,2% presentaba 6 discordancias de HLA (tabla 6).

Tabla 6. Características de compatibilidad de donantes y receptores de trasplante cardiaco. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| Características | N | % |
|------------------------------|---|------|
| Discordancia HLA | | |
| 6 | 3 | 27,2 |
| 5 | 5 | 45,4 |
| 4 | 2 | 18,1 |
| 3 | 1 | 9,0 |
| 2 | 0 | 0 |
| 1 | 0 | 0 |
| 0 | 0 | 0 |
| Grupo ABO y Rh del A+ | 1 | 3,0 |

| | | | |
|------------------------------------|-------------|----|------|
| donador | | | |
| | O+ | 5 | 15,2 |
| | Desconocido | 27 | 81,8 |
| Grupo ABO y Rh del receptor | | | |
| | O+ | 16 | 48,5 |
| | A+ | 8 | 24,2 |
| | AB+ | 1 | 3,0 |
| | B+ | 1 | 3,0 |
| | A- | 1 | 3,0 |
| | O- | 1 | 3,0 |
| | Desconocido | 3 | 9,0 |

8.3 Complicaciones asociadas con el período posoperatorio inmediato (primeras 24h)

Con respecto al uso de inotrópicos y vasopresores se evidenció que fueron indicados en 95,8% (23/24) de los pacientes de los que se logró recolectar información sobre las primeras 24 horas después de la colocación del injerto. De estos, los más frecuentes fueron la dobutamina, utilizada en la totalidad de casos que requirieron este tipo de terapia, y el levosimendán en el 34,8% (8/23) (tabla 7).

Tabla 7. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco con indicación de inotrópicos o vasopresores según inotrópico o vasopresor indicado. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| Inotrópico indicado | N | %* |
|----------------------------|----------|-----------|
| Dobutamina | 23 | 100,0 |
| Norepinefrina | 14 | 60,9 |
| Levosimendán | 8 | 34,8 |
| Epinefrina | 1 | 4,4 |
| Dopamina | 1 | 4,4 |

*Denominador: Casos con indicación de inotrópicos.

La presencia de complicaciones en el posoperatorio inmediato evidenció que el desarrollo de disfunción primaria del injerto se documentó en el 33,3% (8/24) de los casos en los que se logró recuperar información sobre las primeras 24 horas. La presencia de hemorragias se documentó en el 41,6% de los pacientes (10/24) y

hubo en total 14 eventos hemorrágicos reportados, de las cuales los que se presentaron con mayor frecuencia fueron la hemorragia pericárdica en el 80,0% (8/10) de los receptores que sufrieron un sangrado y la hemorragia en mediastino en el 30,0% (3/10) de los pacientes que sufrieron un sangrado. El rechazo hiperagudo del injerto no se documentó en ningún caso y la presencia de arritmias cardiacas en el 20,8% (5/24). La presencia de otras complicaciones se documentó en el 75,0% (18/24) dentro de las cuales la lesión renal aguda fue la más frecuente, documentada en el 33,3% (6/18) de los casos evaluados con otras complicaciones (tabla 8).

Tabla 8. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco según presencia de complicaciones en el posoperatorio inmediato. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| Complicaciones asociadas (Posoperatorio inmediato) 24 h | N | % |
|--|-----------|-------------|
| Desarrollo de disfunción primaria del injerto | 8 | 33,3 |
| Pacientes que sufrieron hemorragias | 10 | 41,6 |
| Hemorragia pericardio | 8 | 57,12* |
| Mediastino | 3 | 21,4* |
| Herida quirúrgica | 1 | 7,14* |
| Hemotórax | 1 | 7,14* |
| No especificado | 1 | 7,14* |
| Total de eventos hemorrágicos reportados | 14 | |
| Rechazo hiperagudo del injerto | 0 | 0,0 |
| Arritmias | 5 | 20,8 |

| | | |
|---|----|-------|
| Arritmias (tipo) | | |
| Bloqueo AV completo | 1 | 20,0* |
| FA, ritmo de la unión acelerado | 1 | 20,0* |
| Ritmo de la unión | 2 | 40,0* |
| Taquicardia ventricular | 1 | 20,0* |
| Otras complicaciones | 18 | 75,0 |
| Lesión renal aguda | 6 | 33,3* |
| Taponamiento cardiaco | 4 | 22,2* |
| Bronconeumonía | 3 | 16,7* |
| Disfunción ventrículo derecho (no DPI) | 2 | 11,1* |
| Derrame pleural | 2 | 11,2* |
| Urgencia hipertensiva | 1 | 5,6* |
| Disincronía ventricular | 1 | 5,6* |
| Hiperglicemia | 2 | 11,2* |
| Insuficiencia mitral moderada | 1 | 5,6* |
| Insuficiencia respiratoria tipo 1 | 1 | 5,6* |
| Neumotórax | 1 | 5,6* |
| Neuropatía del paciente crítico | 1 | 5,6* |
| <i>Choque séptico</i> | 2 | 11,2* |

*Denominador: Casos totales de subgrupo específico.

Al finalizar las primeras 24 horas, dos de los pacientes fallecieron (6,1%, 2/33). En un caso, la causa de muerte reportada fue *choque* hemorrágico; en el otro no se pudo documentar la causa (tabla 9).

Tabla 9. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco según desenlace clínico en las primeras 24 horas. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| Desenlace | clínico | N | % |
|----------------------|----------------|----------|----------|
| primeras 24 h | | | |

| | | | |
|------------------------|--------------------|----|-------|
| | Sobreviviente | 31 | 93,9 |
| | No sobreviviente | 2 | 6,1 |
| Causa de muerte | | | |
| | Choque hemorrágico | 1 | 50,0* |
| | Desconocido | 1 | 50,0* |

*Denominador: Casos fallecidos.

8.4 Complicaciones asociadas con el periodo posoperatorio temprano (primer mes)

Para esta sección, la mayoría de las variables se analizaron tomando en cuenta solo a quienes sobrevivieron las primeras 24 horas (n = 31). En los casos que se usó una población diferente se especificó.

El rechazo agudo se presentó en 60,8% (14/23) de los casos. El rechazo agudo más frecuente fue el celular 1R en 63,9% (9/14) de los pacientes, seguido del celular 2R en el 50% (7/14). El rechazo agudo de tipo humoral fue el menos frecuente (humoral pAMR1 14,2% y humoral pAMR2 14,2%) (tabla 10).

Tabla 10. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio inmediato con rechazo agudo según tipo en evaluación en el posoperatorio temprano (1 mes). Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| Tipo de rechazo agudo | N | % |
|------------------------------|----------|----------|
| Celular 1R | 9 | 64,2* |
| Celular 2R | 7 | 50* |
| Humoral pAMR1 | 2 | 14,2* |
| Humoral pAMR 2 | 2 | 14,2* |

*Denominador: Casos con rechazo agudo.

La evaluación de hemorragia en este periodo evidenció alcanzar un 86,9% (20/23); el sitio más frecuente fue el pericardio (95,0%, 19/20), seguido de los sangrados mediastinales (15%, 3/20) y los hemotórax (10%, 2/20) (tabla 11).

Tabla 11. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio inmediato con hemorragia documentada según sitio de hemorragias en evaluación en el posoperatorio temprano (1 mes). Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| Sitio de hemorragias | N | % |
|----------------------|----|-----|
| Pericardio | 19 | 95* |
| Hemotórax | 2 | 10* |
| Mediastino | 3 | 15* |
| Cavidad oral | 2 | 10* |
| Epistaxis | 1 | 5* |
| Cánula ECMO | 1 | 5* |

Denominador: Casos con hemorragia documentada.

La presencia de otras complicaciones evidenció que el derrame pericárdico se presentó en el 82,6% (19/23) de los casos, de los cuales 47,4% (9/19) fueron derrames leves, 15,8% (3/19) moderados y 5,2% (1/19) severos (sin llegar a ser un taponamiento cardiaco); hubo 6 taponamientos cardiacos (esta patología la desarrollaron el 31,6% de los pacientes que sufrió derrame pericárdico y el 19,4% de todos los pacientes que sobrevivieron las primeras 24 horas) (tabla 12).

La presencia de arritmias cardiacas se presentó en 13,0% (3/23) de los pacientes, de los cuales un caso fue asistolia, otro extrasístoles ventriculares y otro fibrilación auricular (tabla 12).

Tabla 12. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio inmediato según presencia de complicación en el posoperatorio temprano (1 mes). Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| Complicación | N | % |
|------------------------------|----|--------|
| Derrame pericárdico | 19 | 95* |
| Clasificación | | |
| Leve | 9 | 47,4** |
| Moderado | 3 | 15,8** |
| Severo | 1 | 5,2** |
| Taponamiento cardiaco | 6 | 31,6** |
| Taponamiento cardiaco | 6 | 19,4 |

| | | |
|--------------------------------------|---|--------|
| Arritmias cardiacas | 3 | 13,0* |
| Arritmias tipo | | |
| Asistolia | 1 | 33,3** |
| Extrasístoles ventriculares aisladas | 1 | 33,3** |
| Fibrilación auricular | 1 | 33,3** |

Denominador: *Casos sobrevivientes de posoperatorio temprano de los que se recuperó información de los primeros 30 días; **Casos con complicación específica documentada.

56,5% (13/23) de los individuos presentó alguna clase de proceso infeccioso durante su primer mes. Después de las primeras 24 horas, la neumonía fue la infección más frecuente, evidenciada en el 84,6% (11/13) de los pacientes, seguida de las bacteriemias (38,5%) y las fungemias (15,3%) (tabla 13). Las infecciones encasilladas como “Otras” fueron candidiasis esofágica severa, empiema pulmonar y mediastinitis (presentes solamente una vez cada una).

Tabla 13. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio inmediato según presencia de infecciones en el posoperatorio temprano (1 mes). Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| | N | % |
|--------------------|----------|----------|
| Infecciones | 13 | 41,9* |
| Bronconeumonía | 11 | 84,6** |
| Bacteremia | 5 | 38,5** |
| Fungemia | 2 | 15,3** |
| Otras | 3 | 23,0** |

Denominador: *Casos sobrevivientes de posoperatorio temprano de los que se recuperó información de los primeros 30 días; **Casos con presencia de infección documentada.

Si se analiza por agente patógeno específico, en los pacientes en que se documentó un proceso infeccioso durante el primer mes, se lograron registrar un total de 24 patógenos, de los cuales las bacterias Gram negativas fueron las más frecuentemente aisladas (*K. pneumoniae* 4/13, *P. aeruginosa* 3/13 y otras

enterobacterias 3/13). El segundo agente infeccioso más común fue un hongo, *Candida* spp (23%) (tabla 14). En este registro no se documentó si a todos los procesos infecciosos se les tomó cultivos u otra prueba diagnóstica para gérmenes específicos, por lo que se analizan solo las pruebas que fueron positivas.

Tabla 14. Tipos de gérmenes aislados en los pacientes receptores de trasplante cardíaco sobrevivientes al posoperatorio inmediato, con infecciones documentadas y con aislamientos microbiológicos positivos. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| | N | % |
|----------------------------------|----|-------|
| Gérmenes aislados | 24 | |
| causantes de infección | | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 4 | 16,6* |
| <i>Pseudomona aeruginosa</i> | 3 | 12,4* |
| <i>Candida</i> spp | 3 | 12,4* |
| <i>Streptococcus epidermidis</i> | 2 | 8,3* |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 2 | 8,3* |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 2 | 8,3* |
| Otras enterobacterias | 3 | 23,0* |
| Citomegalovirus | 1 | 4,1* |
| Otras bacterias | 4 | 16,6* |

*Denominador: Aislamientos positivos en sujetos con infección documentada.

86,9% (20/23) de los pacientes desarrollaron otras complicaciones. La más frecuente fue la lesión renal aguda, que se documentó en el 55,0% (11/23), seguido por el derrame pleural (50,0%, 10/23) y la plaquetopenia (35,0%, 7/23) (tabla 15).

Tabla 15. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardíaco sobrevivientes al posoperatorio inmediato según presencia de otras complicaciones en el posoperatorio temprano (1 mes). Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| Otras complicaciones | n | %* |
|----------------------|---|----|
|----------------------|---|----|

| | | |
|---|----|------|
| Lesión renal aguda | 11 | 47,8 |
| Derrame pleural | 10 | 43,4 |
| Plaquetopenia | 7 | 30,4 |
| Insuficiencia tricúspidea moderada-severa | 4 | 17,3 |
| Insuficiencia cardiaca aguda | 8 | 34,7 |
| Hipertensión pulmonar | 2 | 8,6 |
| Eventos trombóticos | 2 | 8,6 |
| Encefalopatía | 2 | 8,6 |
| Enfermedad ácido péptica | 3 | 13,0 |
| Trastornos hidroelectrolíticos | 2 | 8,6 |
| Neumotórax | 2 | 8,6 |
| HTA | 1 | 4,3 |
| Infarto agudo del miocardio | 1 | 4,3 |
| Insuficiencia respiratoria tipo 1 | 1 | 4,3 |
| Toxicidad medular medicamentosa | 1 | 4,3 |
| Trastorno ansioso generalizado | 1 | 4,3 |

El desenlace clínico en el posoperatorio temprano evidenció que, 5 pacientes fallecieron (16,1%), siendo las causas de muerte candidemia, *choque* cardiogénico, *choque* séptico con rechazo agudo del injerto, trombosis intracavitaria, así como una causa de muerte desconocida (tabla 16).

Tabla 16. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio inmediato según desenlace clínico en el posoperatorio temprano (1 mes). Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| Desenlace posoperatorio (primer mes) | clínico | n | % |
|--------------------------------------|---|----|-------|
| | Sobreviviente | 26 | 83,9 |
| | No sobreviviente | 5 | 16,1 |
| Causa de muerte | | | |
| | Candidemia | 1 | 20,0* |
| | <i>Choque</i> cardiogénico | 1 | 20,0* |
| | <i>Choque</i> séptico + rechazo agudo del injerto | 1 | 20,0* |

| | | |
|--------------------------|---|-------|
| Trombosis intracavitaria | 1 | 20,0* |
| Desconocido | 1 | 20,0* |

*Denominador: Casos fallecidos.

8.5 Complicaciones asociadas con el periodo posoperatorio tardío (después del primer mes)

De la misma manera que con las secciones anteriores, las variables fueron analizadas con poblaciones diferentes, dependiendo de si se pudo o no recuperar la información pertinente de los pacientes incluidos.

De los pacientes sobrevivientes al primer mes después de la operación (posoperatorio tardío) cuyos datos se logró recuperar, el 6,2% (1/16) desarrollaron vasculopatía del injerto. La coronariografía se realizó en el 81,2% (13/16) con una cantidad de procedimientos media de 1,0 en relación con los resultados, y el ultrasonido intravascular (IVUS) fue realizado solo en uno de los pacientes. De las coronariografías hechas, el 92,3% (12/13) fueron reportadas como normales, y al único paciente que se le realizó IVUS se le documentó una lesión de la arteria descendente anterior en el tercio medio (tabla 17). El sujeto sometido al IVUS fue, además, el único que presentó una coronariografía anormal (lesión de la arteria descendente anterior, en el tercio medio).

Tabla 17. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio temprano según resultado de coronariografía y de ultrasonido intravascular. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| Resultado de estudio | | n | % |
|----------------------------------|-------------------------|----|--------|
| Coronariografía | Normal | 12 | 92,3* |
| | Lesión ADA tercio medio | 1 | 7,7* |
| | 30% | | |
| Ultrasonido intravascular | Lesión ADA tercio medio | 1 | 100,0* |
| | 30% | | |

Denominador: Casos con estudio realizado.

Con respecto al desarrollo de eventos específicos posteriores al trasplante, se documentó que 26,0% (6/23) de los pacientes desarrollaron insuficiencia renal crónica. La diabetes de novo y la hipertensión arterial de novo se presentaron, cada una, en el 23,5% (4/17) de los pacientes (tabla 18).

Tabla 18. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio temprano según desarrollo de eventos. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| Eventos | N | % |
|---|------|------|
| Insuficiencia renal crónica postrasplante | 6/23 | 26,0 |
| Diabetes de novo | 4/17 | 23,5 |
| Hipertensión arterial de novo | 4/17 | 23,5 |
| Neoplasias | 0/16 | 0,0 |

La tasa de filtración glomerular media en la última estimación fue de 65,5 (DE: 7,9) mL/min/1,73m².

De los casos con ERC, 66,7% (4/6) recibieron terapia de reemplazo renal de algún tipo. Uno de los pacientes, que ya era conocido con nefropatía crónica previa al trasplante, requirió la colocación de un injerto renal meses después del TC. De los tipos de terapia de reemplazo renal, solo un paciente fue sometido a una terapia crónica (diálisis peritoneal crónica ambulatoria, DPCA); los demás fueron terapias agudas: hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC), hemodiálisis aguda y un caso de terapia de reemplazo renal aguda; sin embargo, no fue posible identificar en su expediente el tipo (tabla 19).

Tabla 19. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio temprano con enfermedad renal crónica y terapia de reemplazo renal, según tipo de terapia. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| Terapia de reemplazo renal | n | % |
|----------------------------|---|------|
| Tipo DPCA | 1 | 25,0 |

| | | |
|--|---|------|
| HDFVVC | 1 | 25,0 |
| Hemodiálisis aguda | 1 | 25,0 |
| Terapia de reemplazo renal aguda no especificada | 1 | 25,0 |

La determinación media del nivel de colesterol total en los pacientes fue de 233,7mg/dL (DE: 10,7); 126,1mg/dL (DE: 9,2) para los niveles de colesterol LDL; 38,3mg/dL (DE: 3,9) para el nivel de colesterol HDL, y 319,2mg/dL (DE: 3,9) para los triglicéridos (tabla 20).

Tabla 20. Determinación media de perfil de lípidos en pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio temprano. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| Determinación | N | Media | DE |
|---------------------------------|----|-------|------|
| Colesterol total (mg/dL) | 22 | 233,7 | 10,7 |
| LDL (mg/dL) | 22 | 126,1 | 9,2 |
| HDL (mg/dL) | 22 | 38,3 | 3,9 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 22 | 319,2 | 43,5 |

En los sobrevivientes al primer mes poscolocación de un injerto cardiaco, 81,2% (13/16) presentó algún tipo de infección. La infección más común fue la neumonía, padecida por 53,8% (7/13) de los individuos (no se realizó una diferenciación entre la adquirida en la comunidad y la asociada a los cuidados de la salud). Las siguientes infecciones más frecuentes fueron las bacteriemias (30,8%), la celulitis (23,1%), la candidiasis del tracto digestivo (23,1%) y las infecciones leves en la piel y anexos por hongos, como las tiñas y las onicomiasis (23,1%) (tabla 21).

Tabla 21. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio temprano según sitios de infección. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| Infecciones | N | % |
|----------------|---|-------|
| Sitios | | |
| Bronconeumonía | 7 | 53,8* |
| Bacteriemia | 4 | 30,8* |

| | | |
|--|---|-------|
| Celulitis | 3 | 23,1* |
| Candidiasis del tracto digestivo (cavidad oral, faringe y esófago) | 3 | 23,1* |
| Fungemia | 2 | 15,4* |
| Endocarditis | 1 | 7,7* |
| Infección del tracto urinario | 1 | 7,7* |
| Empiema pulmonar | 1 | 7,7* |
| Enfermedad diarreica aguda | 1 | 7,7* |
| Infecciones por hongos en piel y anexos | 3 | 23,1* |
| Otras infecciones (bacterianas) | 7 | 53,8* |

*Denominador: Casos con infección presente.

De los 13 pacientes que presentaron infecciones después del primer mes, solo en 11 se logró aislar algún germen en alguna de las infecciones que tuvieron durante el periodo estudiado (23 aislamientos en total). Los tipos de patógeno que se aislaron con más frecuencia fueron las bacterias (51,9%) y los hongos (30,1%, 7/23). Los menos frecuentes fueron los virus (12,9%, 3/23) y los parásitos (4,3%, 1/23). De las bacterias, la más frecuentes fueron las enterobacterias (17,3% de todos los aislamientos); los hongos más frecuentes fueron *Aspergillus* spp y *Candida* spp (8,6% de todos los aislamientos cada uno), y el virus más frecuente fue el citomegalovirus (8,6% de todos los aislamientos) (tabla 22). En este registro no se documentó si a todos los procesos infecciosos se les tomó cultivos u otra prueba diagnóstica para agentes infecciosos específicos, por lo que se analizan solo las pruebas que fueron positivas.

Tabla 22. Tipos de patógeno aislados en los pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio temprano, con infecciones documentadas y con aislamientos microbiológicos positivos. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| Infecciones | N | % |
|---------------------|---|---|
| Patógeno específico | | |

| | | |
|--------------------------------|---|-------|
| <i>Aspergillus</i> spp | 2 | 8,6* |
| <i>Candida</i> spp | 2 | 8,6* |
| Citomegalovirus | 2 | 8,6* |
| Enterobacterias | 4 | 17,3* |
| Histoplasma | 1 | 4,3* |
| <i>Criptococcus neoformans</i> | 1 | 4,3* |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 | 4,3* |
| metililino resistente | | |
| <i>Entamoeba histolytica</i> | 1 | 4,3* |
| <i>Pseudomona aeruginosa</i> | 1 | 4,3* |
| Otros virus | 1 | 4,3* |
| Otros hongos | 1 | 4,3* |
| Otras bacterias | 6 | 26,0* |

*Denominador: Aislamientos microbiológicos positivos.

En relación con el rechazo del injerto, en esta etapa se presentó en 62,5% (10/16) de los paciente en que se logró recolectar información al respecto. De los 10 pacientes que sufrieron algún tipo de rechazo, 30% desarrolló algún tipo de rechazo humoral y 18% desarrolló rechazo celular agudo 2R o 3R (tabla 23).

Tabla 23. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio temprano con rechazo del injerto según tipo de rechazo. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| Tipo de rechazo de injerto | N | % |
|-----------------------------------|----------|----------|
| Rechazo humoral tipo | | |
| Humoral no especificado | 2 | 20,0 |
| Humoral pAMR2 | 1 | 10,0 |
| NA | 7 | 70,0 |
| Rechazo celular tipo | | |
| Celular 1R | 8 | 80,0 |
| Celular 2R | 1 | 6,2 |
| Celular 3R | 2 | 12,5 |

Después de tomar en cuenta las complicaciones más esperadas a largo plazo en los pacientes que reciben un corazón, de las otras complicaciones más frecuentes en los sujetos en los que dicha información estaba presente en el expediente, la insuficiencia cardíaca fue la más común (55,0%, 11/20), seguida por derrame pericárdico (50,0%, 10/20) y la toxicidad medular (25,0%, 5/20) (tabla 24). También se presentaron las siguientes complicaciones con una incidencia de 5% (solo un caso reportado): síndrome de Cushing, encefalopatía metabólica, gastritis, pólipos gástricos, pólipos esofágicos, rechazo del injerto renal (en el único sujeto que requirió de esta terapia), trombosis venosa profunda, taquicardia ventricular, ginecomastia, hemorroides, esofagitis, sobrepeso, ictiosis vulgar, insuficiencia hepática aguda, neumotórax y pterigión recidivante.

Tabla 24. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardíaco sobrevivientes al posoperatorio temprano según complicaciones. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| Complicaciones | N | % |
|---|----|------|
| Insuficiencia cardíaca | 12 | 60,0 |
| Derrame pericárdico | 10 | 50,0 |
| Toxicidad medular (anemia aplásica, neutropenia, trombocitopenia) | 5 | 25,0 |
| Insuficiencia tricuspídea moderada o severa | 4 | 20,0 |
| Hipertensión pulmonar | 3 | 15,0 |
| Bloqueo AV de algún tipo | 3 | 15,0 |
| Insuficiencia suprarrenal | 2 | 10,0 |
| Evento cerebrovascular | 2 | 10,0 |
| Depresión | 1 | 5,0 |
| Trastorno de ansiedad generalizado | 2 | 10,0 |
| Lesión renal aguda | 2 | 10,0 |
| Eventos trombóticos | 2 | 10,0 |
| Derrame pleural | 2 | 10,0 |
| Colelitiasis | 2 | 10,0 |

| | | | |
|---------------------------|----|---|------|
| Toxicidad por tacrólimus | | 2 | 10,0 |
| Dermatopatías infecciosas | no | 4 | 20,0 |

Con respecto al desenlace clínico, se evidenció que un 53,8% (14/26) de los casos sobrevivieron al periodo y que, de los 12 pacientes fallecidos, la causa no fue determinada en el 66,7% (8/12) de los casos (tabla 25).

Si el receptor supera los primeros 30 días, la sobrevida promedio después de recibir el injerto cardiaco es de 3,8 años. La sobrevida al año es de 63,6%, a los 5 años es de 36,8%, y solo el 14% sobrevive luego de 10 años.

Tabla 25. Distribución de pacientes receptores de trasplante cardiaco sobrevivientes al posoperatorio temprano según desenlace clínico y causa de muerte. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2007-2020

| Evento | N | % |
|---|----|-------|
| Desenlace clínico periodo | | |
| Sobreviviente | 14 | 53,8 |
| No sobreviviente | 12 | 46,2 |
| Causa de muerte | | |
| <i>Choque séptico</i> | 2 | 16,7* |
| <i>Choque</i> cardiogénico, <i>choque séptico</i> | 1 | 8,3* |
| Rechazo injerto celular 3R | 1 | 8,3* |
| Desconocido | 8 | 66,7* |

*Denominador: pacientes fallecidos en el periodo.

9 Discusión

9.1 Características sociodemográficas y condición de salud de los pacientes receptores de trasplante de corazón

Según los datos de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT), que engloba los resultados del 80% de los centros que realizan trasplante de corazón en el mundo, entre el 2010 y 2018, la mayoría de corazones trasplantados fueron dados a hombres (74,4%); en Costa Rica se mantiene la misma tendencia (63,6%, cuadro 1). Los receptores de injerto cardiaco en EEUU y Europa poseen una edad promedio de 55 años (83), mientras que en nuestro país la edad de trasplante es mucho menor (42 años, Tabla 1).

En Costa Rica la causa que más frecuentemente justificó la colocación de un injerto cardiaco fue la miocardiopatía dilata (66,7%), sobretudo la idiopática. Si se toma en cuenta que la edad media de los sujetos trasplantados en nuestro país es de 42 años (Tabla 1), se espera que la causa más frecuente de trasplante sea la miocardiopatía dilatada idiopática, seguida de la cardiopatía isquémica (84), patrón que se observa en los datos recolectados (Tabla 3).

En general se consideran como candidatos a recibir un injerto cardiaco quienes tienen insuficiencia cardiaca clasificada como NYHA III-IV y ACC/AHA D (14,85), sin embargo, 18% de los pacientes no presentaban, al momento del trasplante una condición clasificable como NYHA III-IV y hasta el 30% no se encontraba en el estadio D de la clasificación de la ACC/AHA (Tabla 4). Es probable que los pacientes que se encontraban en mejor estado de salud (NYHA I-II o ACC/AHA C) hubiesen sido incluidos en la lista de trasplante cuando de forma persistente presentaban clasificaciones desfavorables (NYHA III-IV o ACC/AHA D) y que con el tratamiento médico, marcapasos o desfibriladores automáticos implantables mejoraran. Shah, *et al* (2004) en un análisis de 27 pacientes que fueron retirados de la lista de espera de colocación de injerto cardiaco, tuvo como resultado que

los pacientes con NYHA I-II poseían una sobrevida de más de 3,7 años (86), que es mucho mayor a la del paciente con cardiopatía terminal que no se trasplanta (que posee una mortalidad a un año del 50% (87)). Se recomienda no colocar esta clase de injertos a los pacientes que experimentan una mejoría de su condición, como la expuesta en este párrafo (87).

Con respecto a la presencia de otras comorbilidades previo a la colocación del injerto, según el registro de la ISHLT hasta la mitad de los pacientes que se trasplantan son hipertensos (83), eso también caracteriza a los individuos que se han sometido a dicho procedimiento en el centro estudiado (51,1% según la ISHLT vs 54,2% según los resultados, Tabla 5). La diabetes a pesar de ser una enfermedad muy prevalente en el cardiópata, solo se encontró en el 16% (Tabla 5) de los individuos trasplantados en el país, lo que contrasta con prevalencia mundial, que es de 26% (83). Ojo, *et al* (2003) encontró una prevalencia de 48% de ERC (catalogándola desde el estadio G2 de KDIGO) al estudiar a 24 024 receptores de corazón. La prevalencia de ERC en los receptores en nuestro país (37,5%, Tabla 5), si bien es elevada, es considerablemente menor a la reportada por Ojo, *et al*, ya que según sus datos, prácticamente la mitad de los individuos la padecían al momento del trasplante (76).

La necesidad de soporte mecánico circulatorio previo a la colocación de injerto de corazón es de 45,1% según el registro de la ISHLT (83), pero en el país solo un paciente ha tenido algún tipo de soporte circulatorio mecánico previo al trasplante (específicamente se encontraba en oxigenación por membrana extracorpórea - ECMO, por sus siglas en inglés-). Ese mismo paciente fue también el único reportado con estatus 1B según la clasificación UNOS (Tabla 4). La práctica en el país es que la gran mayoría de los pacientes sometidos a la colocación de un injerto cardiaco se encuentran estables hemodinámicamente antes de la operación, mientras que lo común en el resto de centros que practican este procedimiento es que hasta la mitad de los pacientes se encuentren con algún tipo de soporte circulatorio mecánico previo al trasplante.

9.2 Características de compatibilidad entre el donador y el receptor de injerto cardiaco

Con respecto al grupo ABO y el factor Rh ningún individuo fue trasplantado con problemas de compatibilidad, sin embargo, en la mayoría de pacientes no se logró identificar el tipo de grupo ABO y de Rh del donador, pero es posible que fuesen compatibles, ya que no se reportó ni un solo caso de rechazo hiperagudo.

En los trasplantes cardíacos, al ser todos de donante cadavérico, lo común es que la discordancia de HLA sea alta (5-6 discordancias), el hecho de que los HLA sean tan diferentes aumenta el riesgo de rechazo agudo y afecta la mortalidad (83,88,89). En los pacientes estudiados la discordancia de 5 o 6 HLA estuvo presente en 72,6% (8/11) de los casos, que es mayor a la discordancia de los pacientes de los registros de la ISHLT (83) (Tabla 6). Dadas las considerables dificultades de conseguir donantes cardíacos adecuados en Costa Rica, las incompatibilidades inmunológicas no constituyeron en el periodo en estudio un factor de peso excesivamente relevante para rechazar un órgano viable si se cumplían todos los demás criterios de idoneidad para el receptor. En los últimos años, el Laboratorio de Inmunología del Hospital Calderón Guardia ha ampliado las posibilidades analíticas de incompatibilidad HLA en el contexto de trasplante de órganos sólidos.

9.3 Complicaciones asociadas con el periodo postoperatorio inmediato (24h) y temprano (1er mes)

33,3% de los pacientes desarrollaron disfunción primaria del injerto (Tabla 8), que no es un mal resultado, ya que en series de casos la incidencia alcanza hasta 36% (31). No obstante, cabe resaltar que a ninguno de los pacientes que se catalogaron con DPI se les diagnosticó así durante su estancia hospitalaria, sino que para fines de la investigación, utilizando la definición de esta patología, se clasificó a los pacientes según la evolución anotada en los expedientes, así que es probable que la incidencia sea mayor. Además, el hecho de que no se reconozca

como entidad, hace probable que no se tomen medidas para predecir su aparición, como por ejemplo el puntaje RADIAL (90).

Se considera que los derrames pericárdicos luego de recibir un injerto cardiaco son secundarios a hemorragia (47). El derrame pericárdico fue la complicación hemorrágica más frecuente en el posoperatorio inmediato y su presentación más severa, el taponamiento cardiaco, se presentó en el 50% de los pacientes en que se documentó derrame pericárdico (Tabla 8) en las primeras 24 horas y hasta en un cuarto de los pacientes durante el primer mes después de la cirugía (Tabla 12), lo cuales son valores muy altos, sobretodo porque esta complicación es poco frecuente (<1% en los primeros 30 días)(46).

Las arritmias (de cualquier tipo) se presentaron en el 20% de los pacientes en las primeras 24 horas (Tabla 8) y en 13% de los individuos en el primer mes (Tabla 12), que es similar a los datos estadounidenses, quienes reportan una incidencia de 12,3%. Donde hay diferencias con respecto a nuestros datos es en el tipo de arritmias, porque lo más frecuente son la FA y el aleteo auricular (55% entre ambas)(91), en cambio en nuestra población lo más común fue el ritmo de la unión, seguido de la FA y no hubo casos de aleteo auricular.

3,5% de los pacientes desarrollan algún tipo de rechazo agudo del injerto en los primeros 30 días después de la cirugía (92). Lo anterior no se cumple en nuestro registro, donde 30% de los individuos presentaron rechazo celular agudo 2R (que es clínicamente significativo y debe tratarse, a diferencias del rechazo celular agudo 1R que no trata (93)) en el primer mes. Existen varios factores de riesgo explican el aumento de los casos de rechazo agudo: la raza negra, hipertensión arterial previo al trasplante, ser menor de 45 años, >10% en el panel de reactividad de anticuerpos, elevada discordancia de HLA (como la de los sujetos del estudio), diferencias de sexo entre el donador y el receptor (común entre los receptores del registro), historia de embarazos previos, transfusiones múltiples y soporte circulatorio mecánico (solo un sujeto lo requirió previo al trasplante)

(94,95). No existe evidencia de que las diferencias en los regímenes de inducción o mantenimiento afecten la tasa de rechazos agudos o la sobrevida (95). Es importante resaltar que no se diagnosticó ningún caso de rechazo celular agudo 3R, ni humoral severo (de hecho, solo se registraron 2 casos de rechazo humoral confirmado, o sea rechazo humoral pAMR2).

La infección más frecuente en los primeros meses después de la colocación del injerto cardiaco es la neumonía y las bacteriemias (en su mayoría secundarias a algún otro foco de infección), tónica que se mantiene en nuestro registro, solo con una diferencia: no hubo infecciones de piel o tejidos blandos en el primer mes (Tabla 13), que suelen ser de los procesos infecciosos más frecuentes en estos pacientes (52). Las bacterias más frecuentemente aisladas en los primeros días son enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, citomegalovirus y enterococos (52). Al compararlo con nuestros datos resulta ser similar, ya que lo más frecuentemente aislado fue las bacterias Gram negativas (52%), de las cuales las enterobacterias correspondieron a más de la mitad, seguido por *P. aeruginosa* (Tabla 14).

La lesión renal aguda (LRA) no suele ser reconocida como una complicación frecuente en el posoperatorio temprano de los individuos sometidos a un trasplante de corazón. Sin embargo, se ha reportado la presencia de LRA hasta en 25% de los pacientes, de los cuales hasta casi la mitad terminan requiriendo terapia de reemplazo renal de algún tipo (96). En los pacientes del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia el desarrollo de LRA es de 47,8% (Tabla 15), mucho mayor a los datos recolectados por Gude, *et al* (2010). Al analizar los datos de ese grupo de investigadores es importante tomar en cuenta que 11% de sus pacientes se encontraban con algún tipo de soporte mecánico circulatorio al momento de recibir el injerto (96), lo que los hacía pacientes del grupo 1 de la clasificación UNOS y por supuesto con mayores posibilidades de sufrir una LRA, a diferencia de los pacientes de esta investigación, donde prácticamente todos (excepto 1) eran del grupo 2 de la clasificación de UNOS. De manera, que otros

factores, probablemente relacionados al acto quirúrgico, al periodo de recuperación inicial y a complicaciones tempranas son los que más influyen en las diferencias tan marcadas entre los otros centros y nuestro país.

El derrame pleural, al igual que la LRA, es una complicación temprana del trasplante de corazón que no se suele reportar a menudo como frecuente o relevante (a pesar de ser muy habitual en las cirugías cardíacas), pero que se presentó en casi la mitad de los pacientes operados en el centro en estudio después de las primeras 24 horas y en los primeros 30 días (Tabla 15) y en la literatura se reportan prevalencias entre 22-26% en esos mismos periodos. Por la frecuencia de aparición, es la complicación pulmonar más frecuente en los sujetos sometidos a una cirugía de trasplante de corazón, mucho más frecuente que la neumonía, tendencia que se mantuvo en este estudio (neumonía en 5 pacientes vs derrame pleural en 10 pacientes). La etiología del derrame pleural es en especial importante, ya que si bien la mayoría suelen ser trasudados (40%), secundarios a la técnica quirúrgica, hipervolemia o por efectos adversos de los inmunosupresores, el porcentaje de derrames paraneumónicos, empiemas y hemotórax, si se suman, terminan siendo la causa del 60% de los derrames pleurales. Por lo tanto, el derrame pleural en estos pacientes siempre debe ser estudiado. En el registro de este estudio, en las primeras 24 horas uno de los individuos sufrió un hemotórax (probablemente relacionado con la técnica quirúrgica y el uso del bypass cardíaco) y al finalizar el primer mes otros dos pacientes sufrieron esta complicación (28% del total de sangrados) (Tabla 8 y 11). Solo hubo un empiema en todos los historiales revisados durante los primeros 30 días y no se reportaron derrames paraneumónicos. En total, la aparición de derrames complicados fue de 33%, mucho más bajo que lo reportado en la literatura (97,98).

30% de los sobrevivientes al postoperatorio inmediato desarrollaron plaquetopenia en algún momento del primer mes post colocación del injerto. Aún no se ha establecido la frecuencia con que esta complicación aparece en los receptores de

corazón o de otros órganos sólidos, sin embargo, se conocen las etiologías que inducen trombocitopenia en los pacientes que reciben injertos. Específicamente en trasplante de corazón, la plaquetopenia inducida por heparina, secundaria a la producción de anticuerpos tipo inmunoglobulina G contra el heparina-factor plaquetario 4, puede ser la causa de la trombocitopenia hasta en 39% de los casos. Esto se explica por el uso previo de heparina (en hospitalizaciones anteriores, por eventos trombóticos o embólicos, por fibrilación atrial o por uso de dispositivos de asistencia ventricular) y por el uso en el bypass cardiaco durante la cirugía (99). Las dificultades técnicas para determinar la presencia de anticuerpos contra el heparina-factor plaquetario 4 limitan el diagnóstico de esta entidad en nuestro país, razón por la cual no hay ni un solo caso reportado en nuestro registro, aunque sin duda es posible que esta haya sido la causa de la plaquetopenia en alguno de los individuos que la presentaron. Otra causa de trombocitopenia es el uso de valganciclovir y ganciclovir, que es parte de la profilaxis contra virus en los individuos que reciben un órgano sólido. Existen reportes de casos de trombocitopenia severa en el primer mes después de la colocación de un injerto, sin embargo, la mayoría de reportes son en pacientes que recibieron riñones de donadores cadavéricos y que sufrieron de LRA (100). Otros fármacos que inducen trombocitopenia y que además afectan otras líneas celulares, son los inmunosupresores. Durante el primer mes después de la operación, se sabe que la inducción con globulinas antitimocitos de conejo y el tacrolimus pueden inducir plaquetopenia (101,102). Durante el primer mes de estancia hospitalaria solo un caso de plaquetopenia se atribuyó al uso de fármacos. En la mayoría de trombocitopenias no se logró encontrar alguna causa.

La mortalidad en las primeras 24 h fue de 6,1%, en los primeros 30 días de 16,1% (sin tomar en cuenta el primer día) y una mortalidad acumulada el primer mes de 21,2% (Tabla 9 y 16), que es bastante más alta que la reportada en los países escandinavos (aproximadamente 10%). Según el registro escandinavo la principal causa de muerte es la disfunción primaria del injerto, sin embargo, en los pacientes estudiados no se podría atribuir a ciencia cierta esa como causa de

muerte de ninguno de los 7 pacientes que fallecieron en el primer mes. La principal causa de muerte encontrada fueron infecciones (Tabla 9 y 16), que no figura tan siquiera entre los primeros 5 mecanismos de mortalidad temprana en los países nórdicos (103). Muchos factores pueden aumentar la mortalidad temprana en los sujetos receptores de un injerto cardíaco: la técnica quirúrgica, el tiempo de isquemia del injerto, contaminación durante la colocación del órgano, no identificación de infecciones en el donante, fallas en el aislamiento en la unidad de cuidados intensivos, aumento en la incidencia de infecciones de las invasiones, entubación prolongada, exceso de inmunosupresión.

9.4 Complicaciones asociadas con el periodo postoperatorio tardío (después del primer mes)

La vasculopatía del injerto cardíaco posee una prevalencia del 42% a los 3 años de realizado el trasplante y en ese mismo lapso es la responsable del 17% de las muertes en estos pacientes (104). A pesar de ser bastante común y tener una alta mortalidad, la vasculopatía del injerto cardíaco solo apareció en un paciente. Esto ocurrió porque solo a la mitad de los pacientes se les realizó una coronariografía y ninguno fue sometido a más de una, cuando las guías de manejo de los pacientes con injerto de corazón especifican que los cateterismos coronarios deberían ser realizados cada 6 meses o por lo menos uno al año durante los primeros 3-5 años (33). La evidencia actual recomienda incluso utilizar el ultrasonido intravascular, ya que es un método más sensible que la coronariografía (62), sin embargo, este método solo se utilizó en un paciente. Curiosamente la vasculopatía del injerto solo se detectó en el único paciente que se sometió al ultrasonido intravascular (Tabla 17). Dado lo anterior, es muy probable que la entidad descrita en este párrafo estuvo subdiagnosticada.

La ERC se presenta en hasta 32% de los pacientes que reciben un trasplante cardíaco (74) y es común que los pacientes que previamente ya tenían un daño renal establecido lo empeoren después de colocado el injerto cardíaco (105). El 37,5% de los pacientes ya padecían de nefropatía crónica y en el seguimiento

ambulatorio se detectó deterioro significativo en 26,1% de los casos, pero una parte de los pacientes mejoraron sus aclaramientos de creatinina (Tabla 5 y 18). Con todo, la mayoría de pacientes que no mejoraron sus aclaramientos de creatinina, requirieron en algún momento de terapia de reemplazo renal, aunque solo uno de forma crónica, el resto fueron terapias agudas (Tabla 19).

La diabetes de novo postrasplante tuvo una prevalencia similar a los reportado en la literatura. Sin embargo, lo mismo no ocurrió con la HTA y las neoplasias, que tuvieron prevalencias mucho menores a las esperadas (Tabla 18).

Se recomienda el uso de estatinas como profilaxis de la vasculopatía del injerto cardiaco, ya que la hipercolesterolemia está implicada en la génesis de dicha patología. Se ha demostrado que el uso de estatinas (pravastatina y atorvastatina específicamente) en pacientes con una concentración de colesterol total de 184mg/dL y LDL de 116mg/dL disminuye la mortalidad en el primer año post trasplante y disminuye la vasculopatía del injerto. Este efecto protector se mantiene en los estudios en pacientes tratados con estatinas que no aumentaron su colesterol total en más de 200mg/dL después de iniciada la terapia hipolipemiente (106,107). Los pacientes del registro del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia poseen en promedio valores de colesterol total y LDL que les aumenta el riesgo de muerte y de vasculopatía del injerto (Tabla 20).

Después del primer mes y durante los primeros 6 meses posteriores a un trasplante de órgano sólido las infecciones más frecuentes son virales y las provocadas por oportunistas (como la criptococosis y la tuberculosis) y después del primer semestre lo más común son las neumonías adquiridas en la comunidad, las infecciones del tracto urinario, infecciones por aspergillus, hongos atípicos, infecciones por CMV, hepatitis B y C y encefalitis por virus herpes (108). Al comparar la información de la literatura con los datos obtenidos realmente los pacientes de este estudio tuvieron una tendencia similar a la reportada internacionalmente: después del primer mes, lo más frecuente fueron las

infecciones bacterianas, cuyo foco más frecuente fue pulmón (53% de las infecciones fueron bronconeumonías), seguido por bacteriemias (30%), infecciones de la piel (23%), candidiasis del tracto digestivo superior (cavidad oral, faringe y esófago) y fungemias (15%) (Tabla 21). Si se analiza por patógeno específico, después de las enterobacterias, los agentes patógenos más frecuentes fueron CMV, *Aspergillus spp* y *Candida spp* (los 3 con 8,6% de prevalencia en los aislamientos positivos) (Tabla 22). Las únicas diferencias fueron una presencia mayor de infecciones cutáneas (que se esperaban más en el primer mes) y una muy baja tasa de infecciones del tracto urinario (Tabla 21).

Después del primer mes la incidencia de rechazo agudo disminuye y continúa disminuyendo durante el resto del primer año y se hace poco frecuente luego de los primeros 12 meses tras la colocación del injerto (17). Este patrón no se observó en este estudio, donde se mantuvieron similares las tendencias de rechazo agudo después del primer mes, sin embargo la cantidad de rechazos celulares agudos significativos fue menor después del primer mes (Tabla 23). Como sesgo existe que por la forma de recolectar los datos no es posible establecer si después del primer año la cantidad de casos de rechazo agudo disminuyeron.

Sin tomar en cuenta la hipercolesterolemia, la insuficiencia cardíaca fue la complicación tardía más frecuente (Tabla 24), presente en el 60% de los pacientes que sobrevivieron el primer mes después del acto quirúrgico. Un estudio español reportó la aparición de insuficiencia cardíaca en 32,5% de los pacientes (109) y una cohorte francesa documentó como factores de riesgo el padecimiento de hipertensión arterial y diabetes previo al trasplante y que los pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca pueden empezar a tener síntomas desde el primer año de colocado el injerto, presentan más tasas de rechazo agudo y mayor mortalidad que los que no desarrollan insuficiencia cardíaca (110).

La sobrevida de los pacientes en Costa Rica al primer año, a los 5 y a los 10 años es menor que la reportada por ISHLT (84,5%, 72,5%, >55% respectivamente) (84). De hecho prácticamente la mitad de los sujetos trasplantados ya habían fallecido al momento de finalizar la recolección de datos (Tabla 25). Es difícil determinar la causa de muerte de los pacientes, ya que la mayoría de estos datos no se encontraron, ya sea porque el expediente clínico estaba desaparecido o porque el paciente no falleció en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. De los datos recolectados, fueron cuadros infecciosos que desencadenaron un choque séptico como la principal causa de muerte, seguida de choque cardiogénico y rechazo celular agudo severo (Tabla 25). Las principales causas de muerte según el ISHLT son las infecciosas y el rechazo agudo (111), que en los poca información que se logró recolectar sobre la mortalidad después del primer mes, esas causas están presentes en este registro.

La mortalidad a los 5 años de los pacientes con una insuficiencia cardiaca clase D de la ACC/AHA es prácticamente de 100% (112), por lo que el trasplante en nuestro país sí aumenta de forma significativa la sobrevida de estos pacientes, pero los resultados están por debajo del promedio internacional.

10 Limitaciones

- La mayor parte de los expedientes que se pretendieron revisar solo se encontraban en papel y no en el nuevo formato digital que utiliza la Caja Costarricense de Seguro Social. Al momento de buscarlos varios no aparecieron y una cantidad no despreciable de los que se lograron recuperar no estaban completos.
- Al ser un análisis retrospectivo solo se pudieron establecer asociaciones y no correlaciones.

11 Recomendaciones

- Debe mejorarse la depuración de la lista de espera de trasplante de corazón, de manera que se excluyan los pacientes que han presentado mejoría de su insuficiencia cardiaca
- Previo a la colocación del injerto debe de predecirse el riesgo de disfunción primaria del injerto y se debe aumentar el nivel de sospecha del mismo, ya que es una patología con alta mortalidad y que en nuestro medio se sospecha poco.
- Es necesario aumentar la cantidad de coronariografías y ultrasonidos intravasculares que se le realizan a los pacientes durante el seguimiento ambulatorio. La vasculopatía del injerto es una entidad muy frecuente y la baja incidencia en los pacientes trasplantados en el país se puede atribuir a un sobrediagnóstico por la poca cantidad de cateterismos coronarios que se le realizan a estos pacientes.
- Se debe mejorar el control de lípidos de los pacientes, ya que los valores promedio actuales aumentan la mortalidad a largo plazo

12 Conclusiones

- La mayoría de los sujetos trasplantados de corazón en Costa Rica son hombres, la causa que justificó la colocación del injerto fue... y la mayoría de pacientes se encontraban hemodinamicamente estables al momento del procedimiento.
- No se reportaron incompatibilidades de grupo ABO y Rh, pero la mayoría de pacientes poseía 5 o 6 discordancias de HLA.
- La disfunción primaria del injerto y el taponamiento cardiaco fueron las complicaciones inmediatas más frecuentes.
- El derrame pericárdico, las neumonías, el rechazo agudo y la lesión renal aguda son las complicaciones tempranas más frecuentes.
- La insuficiencia cardiaca, las neumonías y el rechazo agudo son las complicaciones tardías más frecuentes.

13 Referencias

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart Br Card Soc.* septiembre de 2007;93(9):1137-46.
2. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* septiembre de 2004;25(18):1614-9.
3. Speranza Sánchez MO, Quesada Chaves D, Castillo Chaves G, Lainez Sánchez L, Mora Tumminelli L, Brenes Umaña CD, et al. National registry of heart failure in Costa Rica. The RENAIC CR study. *Rev Costarric Cardiol.* diciembre de 2017;19(1-2):21-34.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 14 de julio de 2016;37(27):2129-200.
5. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Kucheryavaya AY, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report—2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1 de octubre de 2018;37(10):1155-68.
6. Stolf NAG. History of Heart Transplantation: a Hard and Glorious Journey. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2017;32(5):423-7.
7. Hardy JD, Chavez CM, Kurrus FD, Neely WA, Eraslan S, Turner MD, et al. Heart Transplantation in Man: Developmental Studies and Report of a Case. *JAMA.* 29 de junio de 1964;188(13):1132-40.
8. Barnard CN. Human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J.* 1 de diciembre de 1967;41(48):1271-4.
9. Crespo-Leiro MG, Gustafsson F. Heart transplantation turns 50 and is going strong: Editorial. *Eur J Heart Fail.* diciembre de 2017;19(12):1564-5.
10. Gutiérrez Aguilar R. Apuntes sobre la historia de la cirugía cardiaca en Costa Rica. *Acta Médica Costarric* ISSN 0001-6012. 28 de enero de 2015;56(3).
11. ¿Cómo olvidar a Juan? [Internet]. La Nación, Grupo Nación. [citado 5 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.nacion.com/archivo/como-olvidar-a-juan/Z2H3QLJSIVBENKHXISIMIGJX5A/story/>
12. Muere Blanca Vega segunda trasplantada de corazón en el país | Crhoy.com [Internet]. CRHoy.com | Periodico Digital | Costa Rica Noticias 24/7. [citado 5 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.crhoy.com/nacionales/muere-blanca-vega-segunda-trasplantada-de-corazon-en-el-pais/>
13. Salas Segura D, Sánchez Suen M, Salazar Vargas C. Trasplante cardiaco. *Acta Médica Costarric* ISSN 0001-6012. 20 de noviembre de 2008;50(4).
14. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 15 de octubre de 2013;62(16):e147-239.

15. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. enero de 2016;35(1):1-23.
16. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. septiembre de 2006;25(9):1024-42.
17. Bhagra SK, Pettit S, Parameshwar J. Cardiac transplantation: indications, eligibility and current outcomes. *Heart*. febrero de 2019;105(3):252-60.
18. Rao P, Smith R, Khalpey Z. Potential Impact of the Proposed Revised UNOS Thoracic Organ Allocation System. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;30(2):129-33.
19. Toyoda Y, Guy TS, Kashem A. Present Status and Future Perspectives of Heart Transplantation. *Circ J*. 2013;77(5):1097-110.
20. Kilic A, Emani S, Sai-Sudhakar CB, Higgins RSD, Whitson BA. Donor selection in heart transplantation. *J Thorac Dis*. agosto de 2014;6(8):1097-104.
21. Daoud D, Cheema FH, Morgan JA, Loor G. Sex-Related Differences in Outcomes of Thoracic Organ Transplantation and Mechanical Circulatory Support. *Tex Heart Inst J*. 1 de agosto de 2018;45(4):240-2.
22. Martin-Suarez S, Berardi M, Votano D, Loforte A, Marinelli G, Potena L, et al. Orthotopic Heart Transplantation: Bicaval Versus Biatrtrial Surgical Technique. *Heart Transplant [Internet]*. 10 de octubre de 2018 [citado 30 de julio de 2019]; Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/heart-transplantation/orthotopic-heart-transplantation-bicaval-versus-biatrtrial-surgical-technique>
23. Blanche C, Valenza M, Czer LS, Barath P, Admon D, Harasty D, et al. Orthotopic heart transplantation with bicaval and pulmonary venous anastomoses. *Ann Thorac Surg*. noviembre de 1994;58(5):1505-9.
24. Jacob S, Sellke F. Is bicaval orthotopic heart transplantation superior to the biatrial technique? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. agosto de 2009;9(2):333-42.
25. Birati EY, Rame JE. Post-heart transplant complications. *Crit Care Clin*. julio de 2014;30(3):629-37.
26. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, Leprince P, Esmailian F, Luu M, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. abril de 2014;33(4):327-40.
27. Shivalkar B, Van Loon J, Wieland W, Tjandra-Maga TB, Borgers M, Plets C, et al. Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. *Circulation*. enero de 1993;87(1):230-9.
28. Hicks M, Hing A, Gao L, Ryan J, Macdonald PS. Organ preservation. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2006;333:331-74.

29. Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, Del Mazo CD, Taborda DJ, Griotti JJ, et al. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* febrero de 2004;77(2):496-9.
30. Patarroyo M, Simbaqueba C, Shrestha K, Starling RC, Smedira N, Tang WHW, et al. Pre-operative risk factors and clinical outcomes associated with vasoplegia in recipients of orthotopic heart transplantation in the contemporary era. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* marzo de 2012;31(3):282-7.
31. Vega E, Schroder J, Nicoara A. Postoperative management of heart transplantation patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* junio de 2017;31(2):201-13.
32. Wood KJ, Goto R. Mechanisms of rejection: current perspectives. *Transplantation.* 15 de enero de 2012;93(1):1-10.
33. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* agosto de 2010;29(8):914-56.
34. Kittleson MM, Kobashigawa JA. Management of the ACC/AHA Stage D patient: cardiac transplantation. *Cardiol Clin.* febrero de 2014;32(1):95-112, viii.
35. Kittleson MM, Kobashigawa JA. Antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant.* octubre de 2012;17(5):551-7.
36. Kaczorowski DJ, Datta J, Kamoun M, Dries DL, Woo YJ. Profound hyperacute cardiac allograft rejection rescue with biventricular mechanical circulatory support and plasmapheresis, intravenous immunoglobulin, and rituximab therapy. *J Cardiothorac Surg.* 16 de marzo de 2013;8(1):48.
37. Moore-Gibbs A, Bither C. Cardiac Transplantation: Considerations for the Intensive Care Unit Nurse. *Crit Care Nurs Clin North Am.* diciembre de 2015;27(4):565-75.
38. Hoy S, Frisbee J. Common Postoperative Heart Transplant Complications. *Crit Care Nurs Q.* diciembre de 2018;41(4):383-8.
39. Potena L, Zuckermann A, Barberini F, Aliabadi-Zuckermann A. Complications of Cardiac Transplantation. *Curr Cardiol Rep.* 10 de 2018;20(9):73.
40. Uber WE, Self SE, Van Bakel AB, Pereira NL. Acute antibody-mediated rejection following heart transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* septiembre de 2007;7(9):2064-74.
41. Jahangirifard A, Razavi MR, Ahmadi ZH, Forozeshfard M. Effect of Desmopressin on the Amount of Bleeding and Transfusion Requirements in Patients Undergoing Heart Transplant Surgery [Internet]. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* 2017 [citado 24 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcpt.12780>
42. Robert S, Wagner BK, Boulanger M, Richer M. Aprotinin. *Ann Pharmacother.* abril de 1996;30(4):372-80.
43. Reed MR, Woolley LT. Uses of tranexamic acid. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 1 de febrero de 2015;15(1):32-7.

44. Midura-Nowaczek K, Purwin M, Markowska A, Drozdowska D, Bruzgo M. Effect of short peptides containing lysine and epsilon-aminocaproic acid on fibrinolytic activity of plasmin and topoisomerase II action on supercoiled DNA. *Acta Pol Pharm.* junio de 2013;70(3):431-4.
45. Koster A, Faraoni D, Levy JH. Antifibrinolytic Therapy for Cardiac Surgery An Update. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol.* 1 de julio de 2015;123(1):214-21.
46. Weitzman LB, Tinker WP, Kronzon I, Cohen ML, Glassman E, Spencer FC. The incidence and natural history of pericardial effusion after cardiac surgery--an echocardiographic study. *Circulation.* marzo de 1984;69(3):506-11.
47. Valantine H A, Hunt S A, Gibbons R, Billingham M E, Stinson E B, Popp R L. Increasing pericardial effusion in cardiac transplant recipients. *Circulation.* 1 de marzo de 1989;79(3):603-9.
48. Quin JA, Tauriainen MP, Huber LM, McIntire DD, Kaiser PA, Ring WS, et al. Predictors of pericardial effusion after orthotopic heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1 de noviembre de 2002;124(5):979-83.
49. Tamarappoo BK, Klein AL. Post-pericardiotomy Syndrome. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(11):116.
50. Hamon D, Taleski J, Vaseghi M, Shivkumar K, Boyle NG. Arrhythmias in the Heart Transplant Patient. *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* noviembre de 2014;3(3):149-55.
51. Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, Stinson EB, Gamberg P, Hunt S, et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de septiembre de 2001;33(5):629-40.
52. Pons S, Sonnevile R, Bouadma L, Styfalova L, Ruckly S, Neuville M, et al. Infectious complications following heart transplantation in the era of high-priority allocation and extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care.* diciembre de 2019;9(1):17.
53. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2017;36(10):1037-46.
54. Labarrere CA, Jaeger BR, Kassab GS. Cardiac allograft vasculopathy: Microvascular arteriolar capillaries ("capioles") and survival. *Front Biosci Elite Ed.* 01 de 2017;9:110-28.
55. Costello JP, Mohanakumar T, Nath DS. Mechanisms of Chronic Cardiac Allograft Rejection. *Tex Heart Inst J.* 2013;40(4):395-9.
56. Segura AM, Buja LM. Cardiac allograft vasculopathy: a complex multifactorial sequela of heart transplantation. *Tex Heart Inst J.* 2013;40(4):400-2.
57. Merola J, Jane-Wit DD, Pober JS. Recent advances in allograft vasculopathy. *Curr Opin Organ Transplant.* febrero de 2017;22(1):1-7.
58. Rose ML. Role of anti-vimentin antibodies in allograft rejection. *Hum Immunol.* noviembre de 2013;74(11):1459-62.
59. Zhou J, Qin L, Yi T, Ali R, Li Q, Jiao Y, et al. Interferon- γ -mediated allograft rejection exacerbates cardiovascular disease of hyperlipidemic murine transplant recipients. *Circ Res.* 6 de noviembre de 2015;117(11):943-55.

60. Eisen HJ. Pediatric Heart Transplant Recipients and Cardiac Allograft Vasculopathy: The Importance of Hemodynamics*. *J Am Coll Cardiol*. 4 de agosto de 2015;66(5):558-60.
61. Seki A, Fishbein MC. Predicting the development of cardiac allograft vasculopathy. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol*. octubre de 2014;23(5):253-60.
62. Mehra MR. Contemporary concepts in prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. junio de 2006;6(6):1248-56.
63. Kobashigawa JA. Statins and cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *Semin Vasc Med*. noviembre de 2004;4(4):401-6.
64. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, O'Driscoll G, et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation*. 26 de octubre de 2004;110(17):2694-700.
65. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*. 28 de agosto de 2003;349(9):847-58.
66. Youn J-C, Stehlik J, Wilk AR, Cherikh W, Kim I-C, Park G-H, et al. Temporal Trends of De Novo Malignancy Development After Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 1 de enero de 2018;71(1):40-9.
67. Jäämaa-Holmberg S, Salmela B, Lemström K, Pukkala E, Lommi J. Cancer incidence and mortality after heart transplantation - A population-based national cohort study. *Acta Oncol Stockh Swed*. junio de 2019;58(6):859-63.
68. Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpón L, Vázquez de Prada JA, Almenar L, Arizón JM, Brossa V, et al. Malignancy after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mayo de 2008;8(5):1031-9.
69. Mogollón Jiménez MV, Sobrino Márquez JM, Arizón Muñoz JM, Sánchez Brotons JA, Guisado Rasco A, Hernández Jiménez MM, et al. Incidence and importance of de novo diabetes mellitus after heart transplantation. *Transplant Proc*. noviembre de 2008;40(9):3053-5.
70. Moro JA, Martínez-Dolz L, Almenar L, Martínez-Ortiz L, Chamorro C, García C, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Heart Transplant Recipients. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 1 de octubre de 2006;59(10):1033-7.
71. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocr Rev*. febrero de 2016;37(1):37-61.
72. Wang J-C, PhD, Harris C, MD, PhD, editores. *Glucocorticoid Signaling: From Molecules to Mice to Man* [Internet]. New York: Springer-Verlag; 2015 [citado 11 de mayo de 2020]. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponible en: <https://www.springer.com/gp/book/9781493928941>
73. Sharif A, Cohney S. Post-transplantation diabetes-state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol*. abril de 2016;4(4):337-49.
74. González-Vílchez F, Arizón JM, Segovia J, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Palomo J, et al. Chronic renal dysfunction in maintenance heart transplant patients: the ICEBERG study. *Transplant Proc*. febrero de 2014;46(1):14-20.

75. González-Vílchez F, Vázquez de Prada JA. Chronic renal insufficiency in heart transplant recipients: risk factors and management options. *Drugs*. septiembre de 2014;74(13):1481-94.
76. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 4 de septiembre de 2003;349(10):931-40.
77. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. febrero de 2009;4(2):481-508.
78. Sánchez Lázaro IJ, Almenar Bonet L, Martínez-Dolz L, Moro López J, Ramón-Llín JA, Pérez OC, et al. Hypertension after heart transplantation: predictive factors and number and classes of drugs for its management. *Transplant Proc*. noviembre de 2008;40(9):3051-2.
79. Zbroch E, Małyszko J, Myśliwiec M, Przybyłowski P, Durlík M. Hypertension in solid organ transplant recipients. *Ann Transplant*. marzo de 2012;17(1):100-7.
80. Radovancevic B, Poindexter S, Birovljev S, Velebit V, McAllister HA, Duncan JM, et al. Risk factors for development of accelerated coronary artery disease in cardiac transplant recipients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 1990;4(6):309-12; discussion 313.
81. Heeney SA, Tjugum SL, Corkish ME, Hollis IB. Safety and tolerability of high-intensity statin therapy in heart transplant patients receiving immunosuppression with tacrolimus. *Clin Transplant*. 2019;33(1):e13454.
82. Kockx M, Kritharides L. Hyperlipidaemia in immunosuppression. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(6):631-2.
83. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2019;38(10):1056-66.
84. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. octubre de 2014;33(10):996-1008.
85. Alraies MC, Eckman P. Adult heart transplant: indications and outcomes. *J Thorac Dis*. agosto de 2014;6(8):1120-8.
86. Shah NR, Rogers JG, Ewald GA, Pasque MK, Geltman EM, Bailey MS, et al. Survival of patients removed from the heart transplant waiting list. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1 de mayo de 2004;127(5):1481-5.
87. Friedrich EB, Böhm M. Management of end stage heart failure. *Heart*. mayo de 2007;93(5):626-31.
88. Ansari D, Bućin D, Nilsson J. Human leukocyte antigen matching in heart transplantation: systematic review and meta-analysis. *Transpl Int*. 2014;27(8):793-804.

89. Zachary AA, Leffell MS. HLA Mismatching Strategies for Solid Organ Transplantation – A Balancing Act. *Front Immunol* [Internet]. 7 de diciembre de 2016 [citado 25 de junio de 2020];7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5141243/>
90. Segovia J, Cosío MDG, Barceló JM, Bueno MG, Pavía PG, Burgos R, et al. RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. junio de 2011;30(6):644-51.
91. Elkaryoni A, Othman HF, Barakat A, Elkafrawy A. Burden and Predictors of Cardiac Arrhythmia in Hospitalized Orthotopic Heart Transplant Recipients: Insights from the Nationwide Inpatient Sample. *J Am Coll Cardiol*. 12 de marzo de 2019;73(9 Supplement 1):559.
92. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant*. octubre de 2015;34(10):1244-54.
93. Ludhwani D, Fan J, Kanmanthareddy A. Heart Transplantation Rejection. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [citado 14 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537057/>
94. Yusabai A, Mehrnia A, Kamgar M, Sampaio M, Huang E, Bunnapradist S. Risk Factors for Acute Rejection in Heart Transplanted Recipients. *Am J Transpl* [Internet]. 2013 [citado 12 de julio de 2020];13(Suppl 5). Disponible en: <https://atcmeetingabstracts.com/abstract/risk-factors-for-acute-rejection-in-heart-transplanted-recipients/>
95. Kim IC, Youn JC, Kobashigawa JA. The Past, Present and Future of Heart Transplantation. *Korean Circ J*. julio de 2018;48(7):565-90.
96. Gude E, Andreassen AK, Arora S, Gullestad L, Grov I, Hartmann A, et al. Acute renal failure early after heart transplantation: risk factors and clinical consequences. *Clin Transplant*. diciembre de 2010;24(6):E207-213.
97. Ulubay G, Küpeli E, Er Dedekarginoğlu B, Savaş Bozbaş Ş, Alekberov M, Salman Sever Ö, et al. Postoperative Pleural Effusions After Orthotopic Heart Transplant: Cause, Clinical Manifestations, and Course. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 2016;14(Suppl 3):125-9.
98. Camkiran Firat A, Komurcu O, Zeyneloglu P, Turker M, Sezgin A, Pirat A. Early postoperative pulmonary complications after heart transplantation. *Transplant Proc*. mayo de 2015;47(4):1214-6.
99. Hourigan LA, Walters DL, Keck SA, Dec GW. Heparin-induced thrombocytopenia: a common complication in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1 de diciembre de 2002;21(12):1283-9.
100. Ar MC, Ozbalak M, Tuzuner N, Bekoz H, Ozer O, Ugurlu K, et al. Severe bone marrow failure due to valganciclovir overdose after renal transplantation from cadaveric donors: four consecutive cases. *Transplant Proc*. junio de 2009;41(5):1648-53.
101. Saito M, Satoh S, Kagaya H, Tsuruta H, Obara T, Kumazawa T, et al. Thrombotic microangiopathy developing in early stage after renal transplantation with a high trough level of tacrolimus. *Clin Exp Nephrol*. agosto de 2008;12(4):312-5.

102. Di Filippo S, Boissonnat P, Sassolas F, Robin J, Ninet J, Champsaur G, et al. Rabbit antithymocyte globulin as induction immunotherapy in pediatric heart transplantation. *Transplantation*. 15 de febrero de 2003;75(3):354-8.
103. Dellgren G, Geiran O, Lemström K, Gustafsson F, Eiskjaer H, Koul B, et al. Three decades of heart transplantation in Scandinavia: long-term follow-up. *Eur J Heart Fail*. marzo de 2013;15(3):308-15.
104. Ramzy D, Rao V, Brahm J, Miriuka S, Delgado D, Ross HJ. Cardiac allograft vasculopathy: a review. *Can J Surg*. agosto de 2005;48(4):319-27.
105. Söderlund C, Löfdahl E, Nilsson J, Reitan Ö, Higgins T, Rådegran G. Chronic kidney disease after heart transplantation: a single-centre retrospective study at Skåne University Hospital in Lund 1988-2010. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. mayo de 2016;29(5):529-39.
106. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, et al. Effect of Pravastatin on Outcomes after Cardiac Transplantation [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199509073331003>. Massachusetts Medical Society; 2009 [citado 25 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199509073331003?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0www.ncbi.nlm.nih.gov
107. See VY, DeNofrio D, Goldberg L, Chang G, Sasseen B, Kolansky DM, et al. Effect of atorvastatin on postcardiac transplant increase in low-density lipoprotein cholesterol reduces development of intimal hyperplasia and progression of endothelial dysfunction. *Am J Cardiol*. 1 de julio de 2003;92(1):11-5.
108. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 20 de diciembre de 2007;357(25):2601-14.
109. López-Sainz Á, Barge-Caballero E, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Paniagua-Martin M, Seoane-Quiroga L, et al. Heart Failure After Heart Transplantation. Incidence, Etiology and Outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 1 de abril de 2017;36(4):S306-7.
110. Ambrosi P, Kreitmann B, Riberi A, Lambert M, Pankert M, Habib G. Chronic heart failure in heart transplant recipients: Presenting features and outcome. *Arch Cardiovasc Dis*. 1 de abril de 2016;109(4):254-9.
111. Wilhelm MJ. Long-term outcome following heart transplantation: current perspective. *J Thorac Dis*. marzo de 2015;7(3):549-51.
112. Ammar Khawaja Afzal, Jacobsen Steven J., Mahoney Douglas W., Kors Jan A., Redfield Margaret M., Burnett John C., et al. Prevalence and Prognostic Significance of Heart Failure Stages. *Circulation*. 27 de marzo de 2007;115(12):1563-70.